

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ЛАПТЕВА МАРИЯ ГЕОРГИЕВНА

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор,

Долгушин Борис Иванович;

доктор медицинских наук, профессор

Горбунова Вера Андреевна

Москва – 2020 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Общие сведения о нейроэндокринных опухолях	10
1.1.1. История исследования	10
1.1.2. Эпидемиология.....	10
1.1.3. Классификация нейроэндокринных опухолей.....	10
1.2. Метастатическое поражение печени при нейроэндокринных опухолях	11
1.2.1. Проблемы диагностики	11
1.2.2. Семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей в печени	13
1.2.3. Дифференциальная диагностика метастатического поражения печени при нейроэндокринных опухолях и колоректальном раке	16
1.3. Степень злокачественности нейроэндокринных опухолей	17
1.3.1. Определение степени злокачественности	17
1.3.2. Классификация нейроэндокринных опухолей по степени злокачественности.	18
1.3.3. Возможности определения степени злокачественности нейроэндокринных опухолей по данным методов лучевой диагностики.....	20
1.4 Трансартериальная химиоэмболизация	22
1.4.1. Методика трансартериальной химиоэмболизации.....	22
1.4.2. Место трансартериальной химиоэмболизации в алгоритме лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.....	24
1.4.3. Проблемы оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 МРТ-семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей, оценка степени злокачественности и локализации первичного очага.....	32
2.2. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации по данным МРТ.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
3.1. Семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей в печени	43
3.2. Оценка степени злокачественности метастазов нейроэндокринных опухолей в печени	46
3.2.1. Размерные характеристики и анализ нативных МР-последовательностей ..	46
3.2.2. Анализ постконтрастных T1-взвешенных изображений	51

3.2.3. Регрессионно-факторный анализ.....	59
3.3. Возможности определения локализации первичной нейроэндокринной опухоли по МРТ-характеристикам метастазов в печени	63
3.3.1. Анализ нативных МР-последовательностей	63
3.3.2. Анализ постконтрастных T1-взвешенных изображений	65
3.3.3. Регрессионный анализ	69
3.4. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей.....	71
3.4.1. Изменения размерных характеристик метастазов после трансартериальной химиоэмболизации	71
3.4.2. Изменения на нативных МР-последовательностях после трансартериальной химиоэмболизации	73
3.4.3. Изменение значения измеряемого коэффициента диффузии после трансартериальной химиоэмболизации	76
3.4.4. Изменения на постконтрастных T1-взвешенных изображений после трансартериальной химиоэмболизации	83
3.4.5. Регрессионный анализ	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	89
4.1 Семиотика метастазов НЭО в печени	89
4.2 Оценка степени злокачественности метастазов нейроэндокринных опухолей в печени	90
4.3. Возможности определения локализации первичной нейроэндокринной опухоли по МРТ-характеристикам метастазов в печени	95
4.4. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из клеток диффузной эндокринной системы, развивающихся из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов [96]. Эти опухоли относятся к категории редких, что обуславливает длительное накопление клинического материала и сравнительно малое число посвящённых им исследовательских работ.

Впервые термин «карциноид» был введён патологом Зигфрид Оберндорфер (1876–1944) Мюнхенского университета в 1907 г. [110]. Сообщение об обобщённом опыте обследования и лечения таких больных (более 100 случаев) было сделано в конце 40-х годов прошлого века [32]. В дальнейшем на протяжении нескольких десятилетий исследования по НЭО представляли собой разрозненные публикации о результатах лечения небольшого (чаще нескольких десятков, реже более сотни) числа пациентов, и лишь после появления в начале XXI века национальных и международных медицинских баз данных наметился прогресс в представлениях об эпидемиологии, естественном течении, диагностике и результатах лечения больных этим редким заболеванием [68; 81; 92; 116]. По современным оценкам базы данных Surveillance, Epidemiology and Results (SEER), заболеваемость НЭО составляет до 5,25 пациента на 100 тыс. населения в год [84]. Частота встречаемости НЭО при аутопсии в 4–8 раз выше, чем по данным прижизненной диагностики, что может быть обусловлено низким уровнем качества последней и/или слабой выраженностью клинических проявлений [9]. Возросший в последние годы интерес специалистов к данной проблеме обусловлен значительным – шестикратным в течение 30 лет – увеличением частоты встречаемости этого заболевания, а также, чётко прослеживаемой тенденцией к более злокачественному течению процесса [119].

Около 75 % пациентов, страдающих НЭО к моменту установления диагноза, уже имеют вторичное поражение печени [17]. Хотя в целом метастазы злокачественных опухолей обнаруживаются у каждого третьего онкологического пациента, и их лучевая семиотика подробно описана в литературе, картина вторичного поражения печени у больных НЭО отличается от метастазов другого гистологического строения [57]. Алгоритм диагностики метастазов данной природы мало описан в силу их редкости, поэтому специалисты лучевой диагностики вынуждены использовать подходы, разработанные для других, более часто встречающихся метастазов в печени.

Фундаментальным морфологическим критерием злокачественности НЭО является её биологический потенциал, или степень злокачественности – Grade (G), который отражает скорость пролиферации и деления опухолевых клеток, а также степень их дифференцировки, и количественно определяется с помощью митотического индекса или индекса пролиферации Ki67. Степень злокачественности при НЭО является более значимым прогностическим фактором, чем стадия заболевания, и существенно влияет на продолжительность жизни пациентов: медиана выживаемости при высокодифференцированных (G1/G2) составляет около 33 мес., а при низкодифференцированных – около 5 мес. [91].

Ввиду преобладания многоочагового характера метастатического поражения печени у пациентов с НЭО резекция показана менее чем в 10 % случаев, поэтому большинство пациентов получают лекарственное лечение (биотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) или подвергаются локорегионарному воздействию, к которому относятся внутрисосудистые вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация печёночных артерий, питающих опухоль) и методы локальной деструкции [26; 94]. Своевременная оценка ответа на лечение может изменить тактику лечения пациента и потенциально улучшить прогноз [11]. Стандартно применяемые методики оценки эффективности лечения (критерии ВОЗ, RECIST, mRECIST), базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной

чувствительностью и прогностической ценностью, что диктует необходимость поиска дополнительных диагностических критериев [47].

Несмотря на редкость заболевания, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России происходит концентрация таких пациентов. Таким образом, все вышеперечисленное обуславливает актуальность темы исследования и создаёт основу для его выполнения.

Цель исследования

Повышение качества диагностики метастазов в печени у больных НЭО и оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени.

Задачи исследования

1. Описать МРТ-семиотические признаки метастазов НЭО в печени;
2. Выявить МРТ-признаки для определения степени злокачественности метастазов НЭО;
3. Выявить МРТ-признаки метастазов НЭО в печени для определения локализации первичного очага;
4. Разработать критерии оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО с помощью МРТ в сопоставлении с выживаемостью без прогрессирования.

Научная новизна

Впервые в России определены МРТ-признаки метастазов НЭО различной степени злокачественности. Количество пациентов, принявших участие в исследовании, в 5 раз превышает число участвовавших в ранее проводимых в мире работах по этому направлению. Впервые в России оценены возможности МРТ в определении локализации первичной НЭО по МРТ-характеристикам вторичного поражения печени. Сформулированы критерии оценки ТАХЭ лечения пациентов с метастазами НЭО в печени. Впервые в мире оценено значение МР-изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) в дифференциальной диагностике метастазов НЭО

различной степени злокачественности, с различной локализацией первичного очага и в оценке эффективности ТАХЭ печени.

Теоретическая и практическая значимость

Диагностический алгоритм, полученный на основании результатов проведённого исследования, повышает качество диагностики метастазов НЭО в печени. Выявленные МРТ-признаки метастазов НЭО различной степени злокачественности позволяет определять наиболее информативные узлы перед гистологическим исследованием и своевременно диагностировать изменение степени злокачественности НЭО по сравнению с исходной («миграция»). Полученные данные помогают в подборе персонализированного алгоритма обследования пациентов с НЭО без выявленного первичного очага по МРТ-характеристикам вторичного поражения печени. Разработанные критерии оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО позволяют правильно и своевременно корректировать тактику ведения пациентов и определять промежутки времени между МРТ, что приводит к повышению качества жизни данной категории больных.

Методы и методология исследования

Диссертационная работа основана на анализе данных обследования 103 пациента, находившихся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н. Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации с метастазами НЭО в печени за период с 2004 по 2020 год. Морфологическая верификация была получена во всех случаях. Степень злокачественности опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г. на основании индекса Ki67 и митотического индекса. Всем пациентам до начала противоопухолевого лечения была выполнена МРТ брюшной полости на аппарате Magnetom Espree 1,5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела». По данным МРТ-исследований определялись качественные и количественные

признаки вторичного поражения печени. В общем оценка МР-сигнала проводилась в 241 метастазе НЭО.

Тридцать одному пациенту из основной группы был выполнен 61 сеанс ТАХЭ. Проанализированы данные 108 попарных МР-исследований, выполненных за 3-86 дней (медиана 26 дней) до ТАХЭ и через 17-108 дней (медиана 54 дня) после неё.

Положения, выносимые на защиту

1. Метастазы НЭО представлены множественными очаговыми образованиями (5 и более очагов у 75,7 % пациентов, 10 и более очагов у 55,3 %), выраженно/умеренно накапливающие МРКС (63,4 % в артериальную фазу КУ, 71,7 % в венозную, дописать медианы накопления), с наличием у 26,2 % пациентов продуктов деградации гемоглобина в структуре и у 8,1 % пациентов кистозного компонента с формированием уровней границы сред.

2. Для метастазов высокой степени злокачественности характерны бугристые контуры, более выраженная неоднородность сигнала на T2-ВИ, отсутствие гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI, менее выраженное накопление МРКС в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (КУ) в солидном компоненте очагов.

3. Для метастазов НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с НЭО поджелудочной железы (ПЖ) характерны более низкое значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), менее выраженное накопление МРКС в венозную фазу КУ и более длительное вымывание МРКС в солидном компоненте очагов.

4. Обобщённо, ТАХЭ метастазов НЭО в печени приводит к уменьшению их размеров, толщины солидного компонента узлов по периферии зон некротических/фиброзных изменений, а также повышению ИКД, снижению накопления МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, увеличению времени вымывания МРКС и степени неоднородности на T1-ВИ в венозную фазу КУ и на ИКД-картах в солидной части целевых очагов. Факторами благоприятного

прогноза выживаемости до прогрессирования являются снижение накопления МРКС в венозную фазу, повышение ИКД и степени его неоднородности.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты проведённого исследования используются в практической работе рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на 34th Annual Scientific Meeting of European Society for Magnetic Resonance in Medicine & Biology (Барселона, Испания, 2017); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017); European Congress of Radiology (Вена, Австрия, 2018); Congress of European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (Дублин, Ирландия, 2018); The 7th Asian Congress of Abdominal Radiology and The 20th Chinese Congress of Abdominal Radiology (Чэнду, Китай, 2019); Конгрессе «Роль диагностического комплекса и рентгеноэндоваскулярных технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи», объединённом с 19-й межрегионарной конференцией с международным участием «Актуальные вопросы диагностической и интервенционной радиологии и хирургических технологий» (Владикавказ, 2019); III Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2020).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения о нейроэндокринных опухолях

1.1.1. История исследования

НЭО – гетерогенная группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы [96]. Возникновение НЭО наиболее часто имеет спорадический характер, но может быть связано и с наследственными синдромами, такими как МЭН 1, МЭН 2а и МЭН 2б и др.

Первое упоминание о НЭО было опубликовано Теодором Лангхансом (1839–1915), который в 1867 году описал НЭО, найденную в тонкой кишке 50-летней женщины. Немецкий патолог отмечал низкодифференцированный характер опухоли, толстую фиброзную строму, а также форму, похожую на гриб [67]. Далее в литературе упоминались отдельные клинические наблюдения НЭО, преимущественно локализованных также в тонкой кишке [86; 97].

1.1.2. Эпидемиология

По современным оценкам базы данных Surveillance, Epidemiology and Results (SEER), заболеваемость НЭО достигает до 5,25 пациента на 100 тыс. населения в год [84]. Причина выраженного увеличения (в 6 раз) заболеваемости в течение последних 30 лет остаётся неизвестной, существуют теории влияния таких факторов, как изменение условий окружающей среды, питания и использования современных ингибиторов протонной помпы [119].

Наиболее частой (66 %) локализацией НЭО являются ЖКТ и ПЖ. Около 30% первичных опухолей встречаются в бронхопульмональной системе.

1.1.3. Классификация нейроэндокринных опухолей

За счёт гиперпродукции нейроэндокринными клетками регуляторных гормонов у пациентов, страдающих НЭО, может развиваться соответствующий клинический синдром. НЭО классифицируют по функциональной активности на функционирующие и нефункционирующие.

По локализации первичной опухоли НЭО подразделяют на: НЭО лёгкого, тимуса, пищевода, желудка, тонкой и двенадцатиперстной кишки, ПЖ, червеобразного отростка, ободочной кишки, прямой кишки, феохромоцитому и параганглиому надпочечников, МЭН 1, МЭН 2, НЭО без выявленного первичного очага и карциному из клеток Меркеля. В случае продукции НЭО ПЖ гормонов отдельно выделяют АКТГомы (АКТГ-продукция, синдром Кушинга), ВИПомы (вазоинтестинальный пептид, гипокалиемия, диарея, ахлоргидрия), гастриномы (гастрин, синдром Золлингера-Эллисона), глюкагономы (некротическая сыпь, кахексия, диабет), инсулиномы (инсулин, гипогликемия), кальцитониномы (кальцитонин), соматостатиномы (соматостатин, стеаторея, диабет, желчнокаменная болезнь). Для стадирования НЭО по TNM используют классификации органа, в котором возникла первичная опухоль, однако созданы отдельные классификации для НЭО ПЖ и ЖКТ [7].

Прогноз жизни пациентов, страдающих НЭО, существенно отличается в зависимости от её типа. Пятилетняя выживаемость больных несекретирующими опухолями составляет 80 %, при инсулиномах 97 %, при соматостатиномах 75 %, при гастриномах 72 %, а при АКТГ-секретирующих НЭО всего 35 % [78].

1.2. Метастатическое поражение печени при нейроэндокринных опухолях

1.2.1. Проблемы диагностики

Большинство пациентов с НЭО, к моменту установления диагноза уже имеют метастатическое поражение печени [17]. Наиболее часто первичный очаг НЭО локализуется в поджелудочной железе, правой половине ободочной кишки или в тонкой кишке [91]. В специализированных онкологических центрах частота выявления метастазов в печени при установлении НЭО поджелудочной железы достигает 60–70%, а при НЭО тонкой кишки – 80–90% [91].

Обычно при попадании серотонина и других продуктов секреции НЭО в портальный кровоток они эффективно метаболизируются печенью, не вызывая системных эффектов. Нарушение печёночного барьера из-за метастатического поражения печени приводит к выходу пептидов в системный кровоток и развитию

карциноидного синдрома, значительно ухудшающего качество жизни пациентов [19]. Продукты секреции НЭО могут также попасть в системный кровоток при наличии овального окна или локализации первичного очага в лёгком или яичнике [19; 40].

Для выявления и определения распространённости метастатического поражения печени у пациентов с НЭО в перечень методов лучевой диагностики в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ от 2017 г. включено КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным введением МРКС [7].

Наиболее часто встречающимся паттерном метастазирования НЭО (до 80 % наблюдений) является изолированное множественное билобарное поражение печени. У 86 % пациентов метастазы в печени имеют степень злокачественности G1 и G2. Кроме того, в связи с внедрением в клиническую практику методов визуализации с высоким тканевым контрастом и возможностью не только анатомической, но и функциональной оценки органов и систем, прежде всего МРТ с КУ и получением диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), в последнее время всё большему числу исследователей становится очевидным, что многие годы имела место систематическая недооценка метастатического поражения печени при НЭО. Масштабы некорректной диагностики оцениваются в работе F. Moryoussef et al, показавших, что добавление ДВИ к стандартному протоколу МР-исследования позволило выявить дополнительные метастазы в 45 % случаев (было выявлено в 1,78 раз больше очагов), что изменило тактику лечения у 18 % пациентов [82]. «Их намного больше, чем вы думаете», – утверждает автор исследования, объясняющий низкую чувствительность классических МР-последовательностей наличием многочисленных мелких метастазов НЭО, что реже встречается при других онкологических заболеваниях [37]. Размер наиболее маленьких очагов, обнаруженных при гистологическом исследовании, примерно в половине случаев не превышал 2 мм в диаметре [37]. Среди пациентов, которым проводится резекция печени по поводу метастазов НЭО, внутривнутрипечёночные рецидивы наблюдаются более чем в 60 % случаев в

течение 5 лет, и более чем в 75 % случаев в течение 10 лет, что может быть обусловлено присутствием на момент операции мелких депозитов опухолевой ткани, не регистрируемых доступными методами лучевой диагностики [27].

Прежде выявить мелкоочаговую диссеминацию позволяла лишь прямая ангиография, которая имеет два недостатка: во-первых, она чувствительна лишь при гиперваскулярных очагах, во-вторых, является инвазивной методикой, выполняемой далеко не в каждой клинике хирургического профиля. В настоящее время гастроинтестинальные опухоли НЭО G1 и G2 рассматриваются как первично множественно метастатические опухоли с доминантным поражением печени, если не доказано иное. Недооценка количества метастазов в печени может быть одной из причин, объясняющей столь низкие (менее 50 %) показатели выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания после хирургического лечения [37].

1.2.2. Семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей в печени

Ориентируясь на артериальную фазу кровоснабжения, все печёночные метастазы можно разделить по степени васкуляризации. Наиболее часто встречаются гиповаскулярные метастазы, к которым в том числе относятся метастазы колоректального рака. Наиболее информативная фаза контрастирования для их выявления – венозная, когда КУ неизменённой паренхимы печени достигает своего максимума. Гиперваскулярные метастазы встречаются реже и характерны для метастазов НЭО, почечноклеточного рака, саркомы, феохромоцитомы, хориокарциномы, меланомы, карциномы щитовидной железы и иногда опухоли молочной железы. Наиболее информативная фаза для выявления гиперваскулярных очагов – артериальная, когда контраст между усилением опухолевой ткани и слабо накопившей неизменённой печёночной паренхимой максимальный [69]. Для метастазов НЭО наиболее характерно выраженное гомогенное накопление МРКС либо в виде неравномерного кольца в артериальную фазу КУ. В венозную фазу КУ очаги обычно изоинтенсивно или слабогипоинтенсивно накапливают МРКС по отношению к паренхиме печени и

хуже визуализируются [12]. К отсроченной фазе КУ наблюдается вымывание МРКС и очаги становятся гетерогенными. Большие очаги имеют тенденцию к наличию солидной части, накапливающей МРКС, по периферии центральной аваскулярной зоны [52].

Однако только около 70 % печёночных метастазов НЭО имеют вышеописанный гиперваскулярный характер контрастирования. Картина остальных 30 % очагов менее специфична, чаще наблюдается в очагах размером более 3 см в диаметре и представлена гиповаскулярным типом контрастирования, усилением от периферии к центру или, наиболее редко, отсроченным контрастированием [33]. Некоторые авторы предполагают, что отклонение от типичного гиперваскулярного паттерна контрастирования может быть обусловлено повышенным содержанием фиброзного компонента в опухолевой ткани [12].

Для типичной МРТ-картины метастазов НЭО в печени характерны множественные (более 5) очаги относительно небольшого размера, определяющиеся в обеих долях печени [90]. Около 80–90 % очагов составляют менее 1 см в диаметре, однако встречаются метастазы крупных размеров, сливающиеся между собой и поражающие практически весь объём печени [41]. Типичный метастаз НЭО имеет чёткие контуры и высокую ИС на T2-ВИ, практически равную жировой ткани по интенсивности [52]. Желательно использовать T2-ВИ Turbo Spin Echo (TSE) из-за высокого контраста опухолевой ткани к неизменённой паренхиме и низкой размытости изображения [34]. На T1-ВИ очаги выявляются хуже и чаще имеют гипоинтенсивный сигнал [33]. Наличие коагуляционного некроза или фиброзных изменений приводит к снижению ИС на T2-ВИ, а колликвационный некроз определяется как повышение ИС. К неспецифическим находкам, встречающимся при метастазах НЭО, относят включения кальцинатов, которые лучше выявляются на КТ-изображениях, а на T2-ВИ чаще представлены мелкими участками снижения ИС [10].

По данным литературы, для метастазов НЭО ПЖ характерны маленькие размеры, чёткие контуры, преимущественно высокогиперинтенсивный сигнал на

T2-ВИ (практически равный жировой ткани по интенсивности). На T1-изображениях очаги могут плохо определяться (ИС ниже по сравнению с паренхимой селезёнки). При КУ отмечается кольцевое неравномерное либо гетерогенное усиление в артериальную фазу, вероятно неравномерное накопление МРКС в отсроченную фазу КУ с последующим вымыванием к отсроченной фазе.

Печёночные метастазы НЭО с первичным очагом вне ПЖ могут иметь крупные размеры, различную ИС на T1-ВИ и T2-ВИ. На T2-ВИ очаги могут включать как области высокой ИС, так и области низкой ИС, иногда с наличием уровней границы сред. Гипоинтенсивные области на T2-ВИ соответствуют гиперинтенсивным зонам на T1-ВИ, что говорит о наличии кровоизлияний или высокобелкового содержимого. После введения МРКС отмечается его кольцевидное накопление по периферии очагов в артериальную фазу с вымыванием к отсроченной. В центральных отделах относительно крупных узлов может определяться кистозный компонент с коллоидным или высокобелковым содержимым, имеющим высокую ИС на T1-ВИ.

Отдельно выделяют метастазы гастриномы, которые наиболее часто выявляются в виде множественных очагов различной ИС и размеров. На T2-ВИ большинство поражений имеет ИС выше, чем неизменённая паренхима печени, изоинтенсивную паренхиме селезёнки. На T1-ВИ очаги гипоинтенсивные. После введения МРКС отмечается однородное усиление небольших очагов, иногда с перифокальным усилением, более крупные узлы могут иметь кольцевое или гетерогенное накопление МРКС. К отсроченной фазе выявляется вымывание МРКС из небольших очагов, однако в центральных отделах крупных очагов может наблюдаться гетерогенное или даже повышенное усиление ИС [52].

Как для большинства вторичных поражений печени, для метастазов НЭО характерно типичное повышение ИС на ДВИ с высоким b-фактором и снижение ИКД. ДВИ имеют более высокую чувствительность для выявления метастазов НЭО в печени, чем T2-ВИ и T1-ВИ с КУ [41].

1.2.3. Дифференциальная диагностика метастатического поражения печени при нейроэндокринных опухолях и колоректальном раке

Вышеописанная семиотика может помочь дифференцировать нейроэндокринный характер метастатического поражения, например, от метастазов колоректального рака, являющихся наиболее часто встречающимися гиповаскулярными метастазами.

Метастазы колоректального рака имеют гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ и умеренно гиперинтенсивный на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани [53]. Типичная МРТ-картина внутренней структуры таких метастазов на T2-ВИ представляет собой «цель»:

1. Наибольшая (аналогичная жидкости) ИС находится в центре очага из-за наличия зоны коагуляционного некроза.
2. В основной части очага наблюдается ткань с более низкой ИС из-за отсутствия десмопластической реакции.
3. По периферии определяется тонкая полоска высокой ИС из-за наличия компактных клеток, формирующих «край роста» с большим количеством компактно расположенных опухолевых клеток и сосудов [53].

Некоторые очаги при метастазах колоректального рака могут быть окружены зоной перитуморального отёка из-за сдавления сосудов или желчных протоков [14]. После введения МРКС определяется его кольцевидное накопление по периферии (в зоне «края роста»), в портальную и отсроченную фазы отмечается вымывание по периферии с последовательным усилением от периферии к центральным отделам очагов (таблица 1). Крупные узлы могут иметь гетерогенный характер накопления по типу «цветной капусты» [52].

Таблица 1 – Сравнение наиболее типичной МР-картины печёночных метастазов при НЭО и колоректальном раке [12; 52].

МР-последовательность	Метастазы НЭО	Метастазы колоректального рака
T2-ВИ	Гиперинтенсивные	МРТ-картина «цели»
Нативные T1-ВИ	Изо- или гипоинтенсивные	Изо- или гипоинтенсивные
T1-ВИ в артериальную фазу КУ	Выраженное гомогенное накопление МРКС либо в виде неравномерного кольца	Кольцевидное накопление по периферии
T1-ВИ в венозную фазу КУ	Изо- или слабогипоинтенсивное накопление МРКС	Последовательное усиление от периферии к центральным отделам
T1-ВИ в отсроченную фазу КУ	Гетерогенное накопление МРКС	

1.3. Степень злокачественности нейроэндокринных опухолей

1.3.1. Определение степени злокачественности

Степень злокачественности отражает скорость пролиферации и деления опухолевых клеток, а также степень их дифференцировки, и количественно определяется с помощью митотического индекса или индекса пролиферации Ki67. Для определения митотического индекса оцениваются не менее 50 полей (площадь поля зрения при увеличении $\times 40$ равна 2 мм^2) в областях наибольшей митотической плотности с последующим пересчётом среднего значения на 10 полей зрения. Индекс Ki67 рассчитывается как доля в процентах окрашенных с использованием антител MIB-1 клеток при оценке 500-2000 опухолевых клеток в областях наибольшего ядерного мечения [8].

1.3.2. Классификация нейроэндокринных опухолей по степени злокачественности

Классификация НЭО по степени злокачественности различается в зависимости от локализации первичного очага. По классификации ВОЗ 2010г. НЭО ПЖ подразделяли по уровню Ki67 и митотическому индексу на НЭО G1, НЭО G2 и нейроэндокринную карциному [21]. При этом 5-летняя выживаемость пациентов составила для НЭО G1 95 %, для НЭО G2 – 75 %, а для нейроэндокринной карциномы – 25 % [98].

Однако в 2017 г. эта классификация была изменена: из группы нейроэндокринных карцином в связи с ее неоднородностью выделили подгруппу высокодифференцированных НЭО G3 и группу низкодифференцированных нейроэндокринных карцином, к которым относится крупноклеточный и мелкоклеточный нейроэндокринный рак (таблица 2) [75]. Обе группы имеют митотический индекс более 20 и Ki67 более 20 %. Для НЭО G3 более характерно меньшее количество некрозов, развитие в рамках генетических синдромов (МЭН1, МЭН2 и др.), функциональная активность, экспрессия нейроэндокринных маркеров (хромогранин А и синаптофизин), данные о наличии соматостатиновых рецепторов по иммуногистохимии или при сцинтиграфии, экспрессия белков TRX или DAXX. Нейроэндокринные карциномы характеризуются экспрессией генов p53, Rb, SMAD4 [15; 105; 118]. Пациенты с нейроэндокринными карциномами имеют хороший ответ на терапию производными платины, но плохой прогноз. Пятилетняя выживаемость для НЭО G3 составила 29 %, а при нейроэндокринной карциноме G3 – около 16 % [16]. Также, в связи с рядом публикаций об определении разницы между G1 и G2, в новой классификации пограничное значение Ki67 между группами НЭО G1 и G2 было изменено с 2 % до 3 % (таблица 2) [62; 101; 111].

Таблица 2 – Сравнение классификаций НЭО ПЖ ВОЗ 2010 г. и 2017 г

Классификации ВОЗ 2010 г.			Классификации ВОЗ 2017 г.		
	Ki67	Митотический индекс		Ki67	Митотический индекс (x 10 HPF)
Высокодифференцированные			Высокодифференцированные		
НЭО G1	<= 2 %	< 2	НЭО G1	< 3 %	< 2
НЭО G2	3–20 %	2–20	НЭО G2	3–20 %	2–20
			НЭО G3	> 20 %	> 20
Низкодифференцированные			Низкодифференцированные		
Нейроэндокринный рак	> 20 %	> 20	Нейроэндокринный рак	> 20 %	> 20
HPF - high-power field, поле зрения при большом увеличении					

Согласно классификации ВОЗ 2010 г., НЭО ЖКТ разделяются на высокодифференцированные НЭО G1, НЭО G2 и низкодифференцированный нейроэндокринный рак по критериям, аналогичным для классификации НЭО ПЖ 2010 г. В 2019г. для НЭО ЖКТ принята классификации, аналогичная классификации НЭО ПЖ. НЭО лёгкого классифицируют согласно рекомендациям ВОЗ 2004 г. и 2010г. (таблица 3).

Таблица 3 – Классификация НЭО лёгкого ВОЗ 2004 г. и 2010г. [109]

G	Гистологический тип	Некрозы	Митотический индекс (x 10 HPF)
G1	Типичный карциноид	Отсутствуют	<2
G2	Атипичный карциноид	Фокальные	2–10
G3	Крупноклеточный нейроэндокринный рак	Обширные	>10 (в среднем 70)
	Мелкоклеточный рак	Обширные	>10 (в среднем 80)

Степень злокачественности является более значимым прогностическим фактором чем стадия заболевания и существенно влияет на продолжительность жизни пациентов: медиана выживаемости при G1/G2 составляет около 33 мес., а при G3 около 5 мес. [91]. Индекс Ki67 является не только показателем злокачественного потенциала опухоли, но и важным критерием определения тактики лечения [29]. Среди различных прогностических факторов степень злокачественности является одним из наиболее значимых при определении тактики лечения пациентов, страдающих НЭО [65; 87; 108].

1.3.3. Возможности определения степени злокачественности нейроэндокринных опухолей по данным методов лучевой диагностики

Исследователи из США провели «пилотное» исследование по оценке роли МРТ с КУ и ДВИ в определении степени злокачественности метастазов НЭО у 22 пациентов. Результаты показали, что в артериальную фазу КУ метастазы G2 и G3 более выражено накапливали МРКС по сравнению с G1, $p = 0,03$. Метастазы G3 имели более низкое значение ИКД, по сравнению с группами G1 и G2 (среднее значение ИКД G1 – $1,47 \times 10^{-3}$ мм²/с, G2 – $1,27 \times 10^{-3}$ мм²/с, G3 – $0,87 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,042$). Также отмечалась слабая отрицательная корреляция Ki67 и значения ИКД. Авторы обращают внимание на небольшое количество пациентов, принявших участие в исследовании, и необходимость проверки полученных данных на более большой выборке [20].

Несколько работ было посвящено оценке роли ДВИ в определении степени дифференцировки первичных НЭО [54; 63].

По данным литературы для первичных высокодифференцированных (G1 по WHO 2010 г.) НЭО ПЖ характерна округлая (7/20, 35 %) или овальная (13/20, 65 %) форма (для низкодифференцированных (G2/3 по WHO 2010 г.) 1/14, 7,1 % и 5/14, 35,8 %, соответственно; $p < 0,01$), более маленький размер (высокодифференцированные: средний размер – 14,8 мм; диапазон – 7–30 мм; низкодифференцированные: средний размер – 25,2 мм; диапазон – 12–39 мм; $p = 0,0019$). Гиповаскуляриность по данным артериальной фазы КУ чаще встречалась в

случаях низкой степени дифференцировки (3/20, 15 % против 7/14, 50 %; $p = 0,029$). Из 27 опухолей, используемых в количественном анализе, значения ИКД также значительно различались (высокодифференцированные: среднее значение – $1,48 \times 10^{-3}$ мм²/с; низкодифференцированные: среднее значение – $1,04 \times 10^{-3}$ мм²/с; $p = 0,003$). При установке пограничного значения ИКД, равного $1,09 \times 10^{-3}$ мм²/с, были получены следующие прогностические значения: точность 88,9 %, чувствительность, 92,9 %, специфичность, 84,6 %; положительный прогноз 86,7 %; отрицательный прогноз 91,7 % [56].

В работах отмечалась обратная корреляция между значением ИКД опухолевой ткани и её клеточностью как для НЭО ПЖ, так и для неоплазий других локализаций [50; 51; 102; 115]. Также была выявлена обратная корреляция между значением ИКД ткани НЭО ПЖ и индексом Ki67 [115]. НЭО ПЖ могут иметь различные значения ИКД, на который могут влиять клеточность опухолевой ткани, доля цитоплазмы и внеклеточного фиброза. Высокая клеточность, небольшое количество цитоплазмы и наличие фиброзных изменений, характеризующихся внеклеточным накоплением коллагена, гликозаминогликанов и протеогликанов приводят к снижению значения ИКД опухолевой ткани [42; 89].

В отношении первичных НЭО ПЖ гиповаскулярный характер образования по данным артериальной фазы КУ чаще встречался в случаях низкой степени дифференцировки (3/20, 15 % против 7/14, 50 %; $p = 0,029$) [56]. Недавнее исследование в Китае, включавшее 77 пациентов с НЭО ПЖ, показало существенное различие между накоплением МРКС опухолью в артериальную фазу КУ в группах со степенью злокачественности G1, G2 и G3 (87,1 % , 41,4 % и 0 соответственно, $p < 0,05$) [44]. Результаты исследования, проведённого в России, показали, что первичные НЭО G2 ПЖ характеризуются менее выраженным по сравнению с НЭО G1 накоплением МРКС в артериальную и венозную фазы КУ по данным КТ, $p = 0,01$ и $p = 0,05$, соответственно [2].

1.4 Трансартериальная химиоэмболизация

1.4.1. Методика трансартериальной химиоэмболизации

Выделяют два основных направления интервенционных вмешательств: внутрисосудистые (рентгеноэндоваскулярные), включающие эмболизацию, химиоэмболизацию и радиоэмболизацию, и внесосудистые, представляющие собой локальную деструкцию, основанную на различных физических и химических методах, таких как гипертермическое (радиочастотная, микроволновая и ультразвуковая абляции, лазериндуцированная внутритканевая термотерапия) и гипотермическое (криоабляция) воздействия, электрохимический лизис, необратимая электропорация, химическая абляция (инъекции спирта).

ТАХЭ заключается в перекрытии артерий, питающих опухоль, эмболизирующим материалом, в состав которого введён противоопухолевый препарат, что обеспечивает сочетание цитотоксического воздействия избирательно-введённого химиопрепарата и ишемических последствий действия самих эмболизирующих агентов (рисунок 1). Интервенционное вмешательство позволяет селективно доставлять в метастаз цитостатик, минимизируя повреждение здоровой паренхимы печени (рисунок 2). Концентрация химиопрепарата в зоне опухоли после ТАХЭ в 10–20 раз выше, по сравнению с системной химиотерапией [94]. Для эмболизации применяют различные материалы, такие как цианоакрилат (Histoacryl), липиодол (Lipiodol), микросферы ПВА (polyvinyl alcohol) и др. При ТАХЭ к перечисленным компонентам добавляется суспензия, содержащая цитостатик, либо вводятся микросферы DEB (Drug-Eluting Beads), несущие молекулы цитостатика. Используют антибиотики антрациклинового ряда (доксорубин), производные платины (оксалиплатин), антиметаболиты группы аналогов пиримидина (гемцитабин) и др. [55; 113]. Таким образом, ТАХЭ позволяет эффективно контролировать проявления карциноидного синдрома и существенно увеличивать продолжительность жизни больных НЭО с метастатическим поражением печени [4; 9]. Последовательное проведение сеансов ТАХЭ в режиме «on demand» (по требованию, только при

росте метастатических очагов и/или усилении карциноидного синдрома) является оптимальным для обеспечения максимальной продолжительности и качества жизни пациентов с метастазами НЭО в печени [4].

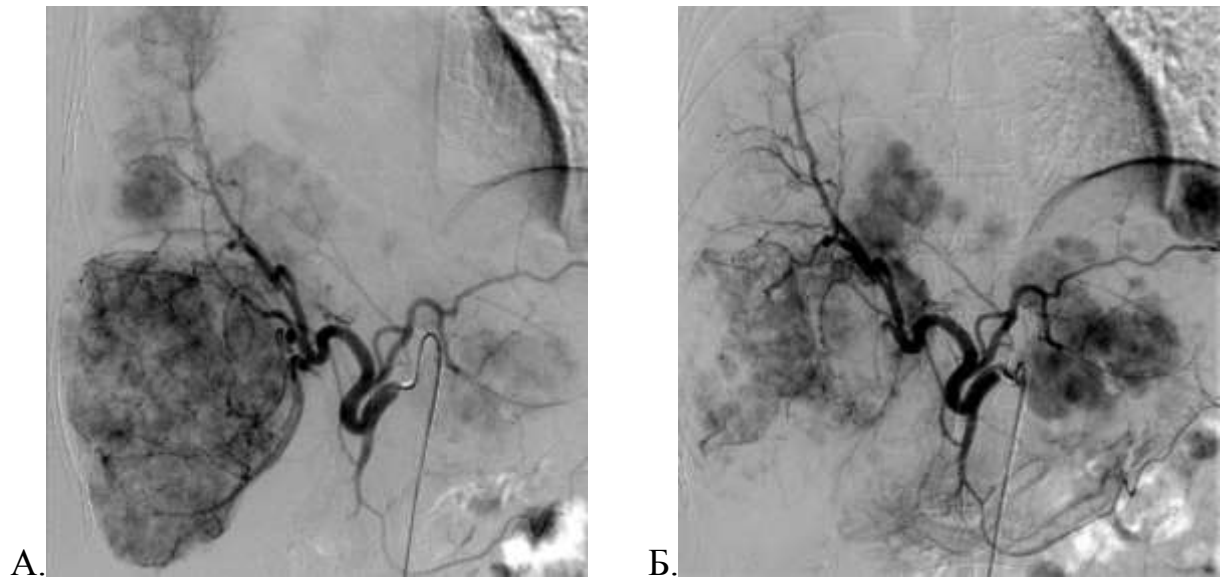


Рисунок 1 – Гепатикография, артериальная фаза больной Д., 49 лет, с атипичным карциноидом правого лёгкого (состояние после правосторонней пневмонэктомии) с метастатическим поражением печени. А. – до ТАХЭ в обеих долях печени определяются множественные гипervasкулярные образования, сливающиеся в конгломерат в проекции SV-SVI, основным источником кровоснабжения которых являются сегментарные артерии SV и SVI. Б. – после введения химиоэмболизирующей смеси (10 мл липиодола и 100 мг доксорубицина) в правую печёночную артерию и отдельного введения эмболизационных твёрдых частиц в сегментарную артерию SV и секторальную артерию SVI-VII до значительной редукции кровотока, контрастирование опухолевых узлов в SVII не отмечается, резидуальное кровоснабжение конгломерата в SV-VI составляет не более 20 %

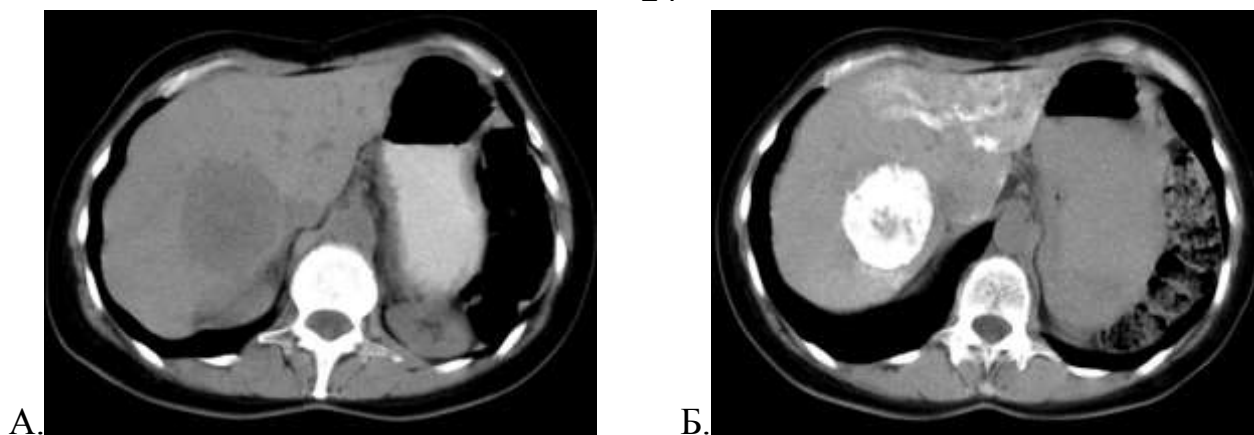


Рисунок 2 – Нативные компьютерные томограммы в аксиальной проекции больной С., 48 лет, с единичными метастазами НЭО в печени (состояние после субтотальной дистальной резекции ПЖ) до ТАХЭ (а). Интенсивное накопление химиоэмболизирующей смеси в опухолевых узлах после ТАХЭ (б)

1.4.2. Место трансартериальной химиоэмболизации в алгоритме лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени

Сегодня ТАХЭ является стандартным методом лечения неоперабельных больных НЭО при доминантном множественном билобарном метастатическом поражении печени с наличием карциноидного синдрома или у больных с быстро прогрессирующим заболеванием (резистентных к системной терапии, рецидивирующих) [46; 72; 77]. Большинство авторов считают ТАХЭ печени эффективным и безопасным методом лечения больных с метастазами НЭО. Медиана выживаемости больных метастазами НЭО в печени после ТАХЭ, по данным литературы, достигает 81,4 мес. [4]. Симптоматический ответ пациентов составляет от 53 % до 100 %, биохимический – от 41 % до 90 % [113]. Показатели объективного ответа существенно варьируют по данным разных авторов в зависимости от выбранных радиологических критериев оценки и составляют от 22 % до 92 % [9; 61].

Проведение ТАХЭ может рассматриваться в случае наличия внутрипаренхиматозных метастазов функционирующей НЭО G1/G2, поражающих не более 75 % паренхимы печени, без кистозной трансформации,

при удалённой первичной опухоли и отсутствии внепечёночной диссеминации. Крупные кистозные метастазы, выходящие за контур более, чем на 50 %, являются противопоказанием к ТАХЭ из-за высокого риска кровотечений (рисунок 3). В таких случаях возможно проведение первым этапом резекции печени с удалением метастазов с высоким риском осложнений, а затем повторно рассматривается вопрос о назначении ТАХЭ. Целесообразность проведения ТАХЭ пациентам, страдающим нейроэндокринным раком, нефункционирующей НЭО G1/G2, массивным (более 75 %) поражением печени с наличием внепечёночного распространения или при сохраняющейся первичной опухоли, до сих пор обсуждается.

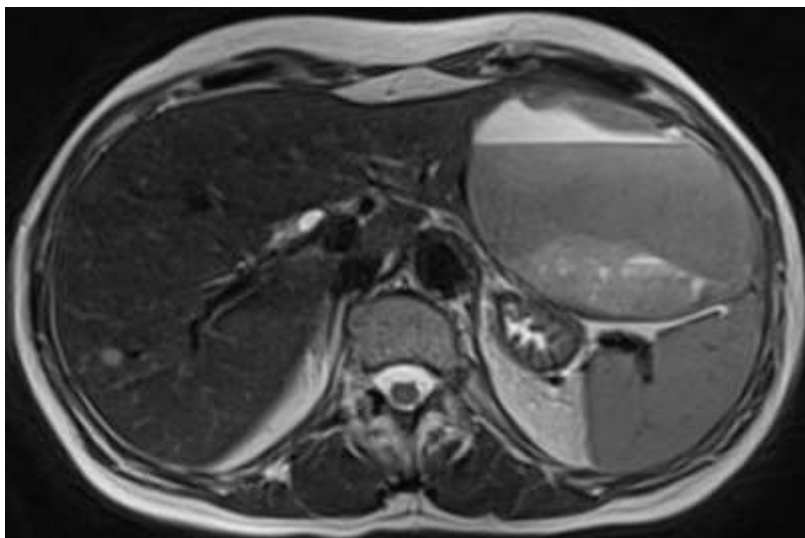


Рисунок 3 – Аксиальная МР-томограмма. T2-ВИ больной НЭО тонкой кишки с метастазами в печени. В левой доле печени визуализируется крупный кистозный метастаз, выходящий за контур более чем на 50 %, в правой доле – множественные более мелкие очаги. После резекции левой доли печени с удалением наиболее крупного узла, пациентке была проведена ТАХЭ.

На рисунке 4 представлена общая схема/алгоритм применения малоинвазивных интервенционных радиологических технологий при метастазах НЭО в печени. Как видно, эти методики имеют широкий спектр применения как у пациентов с гормонально активными НЭО, так и у прогрессирующих больных гормонально неактивными опухолями. Кроме того, методы локорегионального

контроля играют важную роль в комбинированном лечении больных с НЭО (рисунок 4).



Рисунок 4 – Схема/алгоритм применения малоинвазивных интервенционных радиологических технологий при метастазах НЭО в печени

1.4.3. Проблемы оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации

Оценка ответа опухоли на интервенционное воздействие имеет существенное значение для прогнозирования течения заболевания и своевременной корректировки плана лечения пациента. Гистологический контроль эффекта лечения инвазивен, трудоёмок, позволяет исследовать только часть образования, экстраполируя полученные данные на весь опухолевый объём, что является весьма условным, поэтому наиболее часто оценка эффективности вмешательства осуществляется методами лучевой диагностики.

Изменения в ткани опухоли под воздействием лечения можно обобщённо представить как повреждение патологических клеток со стереотипной динамической реакцией соединительнотканного компонента, когда молодая

соединительная ткань замещает очаги кровоизлияний и некрозов, а затем подвергается процессу ремоделирования. Сначала (около 7 дней после воздействия) наблюдаются нарушение метаболизма, дистрофические и деструктивные изменения клеток на фоне воспалительной инфильтрации и выраженных сосудистых расстройств (резкое полнокровие, сладж-феномен, стазы, микротромбозы, плазмо- и геморрагии). Через 2 недели очаги некроза начинают окружаться волокнистой соединительной тканью, появляются гиалиноз, заместительный склероз [3]. Описанные изменения могут приводить к увеличению размеров опухолевого узла и изменению визуализируемых характеристик опухолевой ткани и прилежащих к ней структур на начальных этапах, что затрудняет раннюю оценку ответа на лечение методами лучевой диагностики и может привести к ошибочному трактовке полученных данных. В большинстве случаев динамический контроль рекомендуется осуществлять не менее чем через 2–3 месяца после процедуры.

В связи с необходимостью стандартизации определения эффективности противоопухолевого лечения в 1979 г. ВОЗ разработала первые критерии оценки ответа опухоли по данным КТ в аксиальной проекции. Критерии основаны на измерении наибольшего продольного размера целевых очагов в аксиальной проекции и наибольшего поперечного размера, проведённого перпендикулярно продольному, с их последующей суммацией. Проводить контроль следует не менее чем через 4 недели после окончания лечения. Впервые была введена градация ответа опухоли на 4 степени: полный ответ, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование заболевания (таблица 4) [117]. К недостаткам критериев ВОЗ можно отнести отсутствие ограничения минимальных размеров и максимального количества образований, чёткой системы оценки поражённых лимфатических узлов.

В 2000 г. EORTC, NCI и национальным исследовательским институтом Канады были созданы критерии ответа солидных опухолей — RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), которые были пересмотрены на основе выборки пациентов большей репрезентативности в 2008г. с созданием

RECIST 1.1 [36]. Для оценки рекомендуется использовать данные КТ или МРТ в аксиальной проекции с толщиной среза не более 5 мм, выполненных до и после внутривенного введения МРКС. Применение рентгенографии грудной клетки и УЗИ не рекомендуется по причине слабой воспроизводимости.

В основе критериев RECIST 1.1. лежит разделение поражений на измеряемые и неизменяемые. К измеряемым относятся объёмные образования с наибольшим диаметром более 10 мм и лимфатические узлы более или равные 15 мм по короткой оси. Не следует измерять остеобластические очаги в костях (возможна количественная оценка только мягкотканного компонента остеолитических очагов), кистозные образования, поражения, которые подвергались лучевому лечению. Неизменяемые поражения включают патологические очаги максимальным диаметром менее 10 мм, лимфатические узлы от 10 мм до 14 мм по короткой оси, лептоменингеальные метастазы, асцит, плевральный и перикардальный выпот, лимфогенный канцероматоз, органомегалию.

Среди измеряемых очагов необходимо выбрать не более 5 целевых (но не более 2 в одном органе), наиболее подходящих для количественной оценки. Рекомендуется выбрать наибольшие образования, измерение которых наиболее воспроизводимо. В аксиальной проекции следует провести максимальный продольный диаметр образования, включая кольцо периферического КУ, или короткую ось поражённых лимфатических узлов. При определении динамики заболевания используется «сумма наибольших размеров» всех выбранных ранее измеряемых целевых очагов, а также качественная оценка измеряемых нецелевых очагов и неизменяемых поражений (таблица 4). RECIST 1.1 являются «золотым стандартом» оценки эффективности противоопухолевого лечения, однако они имеют ряд ограничений, не допускающих их применение при некоторых нозологиях, таких как лимфомы, опухоли головного мозга, гепатоцеллюлярный рак и гастроинтестинальные стромальные опухоли.

Как показало исследование SHARP и другие научные работы, оценка, основанная исключительно на размерах очага, может быть недостаточной в

случае таргетной терапии [73; 74; 114]. В 2000 г. группа экспертов под эгидой EASL (European Association for the Study of the Liver) разработала модифицированные RECIST (mRECIST), рекомендованные к использованию для оценки эффективности терапии гепатоцеллюлярного рака сорафенибом, а также интервенционных методов лечения гиперваскулярных опухолей [70]. Критерии mRECIST практически полностью идентичны RECIST 1.1, за исключением того, что в целевых очагах измеряется наибольший размер не всего образования, а только его части, активно накапливающей МРКС в артериальную фазу КУ по данным КТ или МРТ (таблица 4).

Таблица 4 – Градация ответа на лечение по критериям ВОЗ, RECIST 1.1 и mRECIST

Критерии	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация	Прогрессирование
Критерии ВОЗ	Опухоль не определяется	≥ 50 % уменьшение суммы наибольших размеров	Все прочие случаи	≥ 25 % увеличение размеров одного из образований или более
RECIST 1.1	Опухоль не определяется, все лимфатические узлы ≤ 10 мм по короткой оси	≥ 30 % уменьшение суммы наибольших размеров очагов	Все прочие случаи	≥ 30 % увеличение суммы наибольших размеров очагов (≥ 5 мм), или появление новых очагов, или прогрессирование нецелевых поражений

mRECIST	Отсутствие усиления в артериальную фазу у всех очагов, все лимфатические узлы ≤ 10 мм по короткой оси	≥ 30 % уменьшение суммы наибольших размеров компонента очагов, накапливающего контрастный препарат	Все прочие случаи	> 20 % увеличение суммы наибольших размеров компонента очагов, накапливающего контрастный препарат или появление новых очагов или прогрессирование нецелевых поражений
---------	--	---	-------------------	--

Описанные выше методы не принимают во внимание диффузные изменения, происходящие в солидной части метастазов, которые отражают динамику суммарной опухолевой нагрузки на организм, существенно влияющей на состояние пациента. Кроме того, уменьшение диаметра метастазов является поздним критерием оценки эффективности лечения из-за относительно медленного удаления макромолекулярных остатков опухолевой клетки из межклеточного пространства после её гибели [29].

Размерные критерии успешно применяются для оценки эффективности лечения пациентов с метастазами НЭО в печени с помощью лекарственной и радиоизотопной терапии. Оценка результатов хирургического лечения также не вызывает сложностей и нацелена в первую очередь на поиск рецидива заболевания в случае радикального характера операции или на контроль размерных показателей оставшихся очагов в случае нерадикального. Однако, некоторые авторы отмечают, что оценка эффекта ТАХЭ у пациентов с печёночными метастазами НЭО в соответствии с RECIST 1.1 и mRECIST не коррелирует с выживаемостью [47, 99]. По данным литературы, несмотря на

хороший клинический результат, большинство случаев (73,1–98 %) попадало в группу стабилизации и прогрессирования заболевания (таблица 5).

Таблица 5 – Оценка ответа метастазов НЭО после ТАХЭ печени согласно RECIST 1.1 по данным литературы

Исследование	Полный ответ	Частичный ответ	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Е. Liapi et al [71]	0	6 (23,1 %)	19 (73,1 %)	1 (3,8 %)
Г.С. Козупица и соавт. [5]	0	1 (6,7 %)	11 (73,3 %)	3 (20%)
V. G. Halappa et al [47]	3 (4,2 %)		68 (95,8 %)	
S. Sahu et al [99]	1 (2 %)		50 (98 %)	

Таким образом, вопрос корректной оценки ТАХЭ у пациентов с печёночными метастазами НЭО до сих пор остаётся открытым.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 МРТ-семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей, оценка степени злокачественности и локализации первичного очага

В исследование были включены 103 пациента с НЭО с метастатическим поражением печени, проходившие обследование в период с 2004 г. по 2019 г. Среди 103 больных – 40 (38,8 %) мужчин и 63 (61,2%) женщины (соотношение м/ж = 1/1,6). Возраст пациентов на момент МР-исследования составил от 19 до 85 лет, медиана – 56 лет.

Морфологическая верификация была получена во всех случаях. Степень злокачественности опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г., поскольку диагноз большинству пациентов, участвующих в исследовании, был установлен до 2017 г., и реклассификация не производилась. Опухоли были определены как G1 в 19 наблюдениях, как G2 в 65 наблюдениях и как G3 в 19 наблюдениях. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 80 больных (77,7 %): ПЖ (n = 37), тонкая кишка (n = 23), толстая кишка (n = 8), легкое (n = 4), желудок (n = 6), шейка матки (n = 1), аппендикс (n = 1). 23 (22,3%) пациента имели метастазы НЭО в печени без выявленного первичного очага.

Всем пациентам до начала противоопухолевого лечения была выполнена МРТ брюшной полости на аппарате Magnetom Espree 1,5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приёмной катушки «для тела» и получением следующих МРТ-последовательностей в аксиальной проекции:

1. 2D T2-ВИ на основе импульсной последовательности TSE с компенсацией артефактов движения (BLADE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat saturation – FS) со следующими параметрами: поле зрения 360 мм, матрица изображения 384x384, толщина среза 6 мм, количество накоплений = 4, фактор ускорения = 21, TR/TE = 1824 мс/90 мс (рисунок 5 А, Б);

2. 2D T2-ВИ на основе импульсной последовательности TSE Half-Fourier Acquisition Single-shot (HASTE) без и с FS со следующими параметрами: поле

зрения 400 мм, матрица изображения 320x320, толщина среза 6 мм, количество накоплений = 1, фактор ускорения = 240, TR/TE = 2000 мс/77 мс (рисунок 5 В, Г);

3. 2D ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности FS с частотно-селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения 128x128, толщина среза 6 мм, количество накопления = 6, TR/TE = 2100 мс/73 мс, β -фактор = 0, 50, 800 (рисунок 5 Д, Е);

4. SWI со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения 181x256, толщина среза 5 мм, количество накоплений = 1, TR/TE = 25 мс/15 мс (рисунок 5 Ж);

5. T1-ВИ на основе градиентного эха с помощью трёхмерной (3D) импульсной последовательности Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) ткани до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 300 мм, матрица изображения 134x256, толщина среза 3,5 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 5,43 мс/2,39 мс/15° (рисунок 5 Е);

6. T1-ВИ 3D VIBE FS после введения МРКС с теми же параметрами, что и до КУ, выполненные в артериальную (12 секунд), порто-венозную (25 секунд) и отсроченную (2 минуты) фазы. Использовались внеклеточные МРКС на основе гадодиамида в стандартной дозировке 0,5 ммоль/мл 15 мл: Омнискан (GE Healthcare, США) и Гадодиамид (Novalek Pharmaceutical Pvt. Ltd., Индия) (рисунок 5 И-Л).

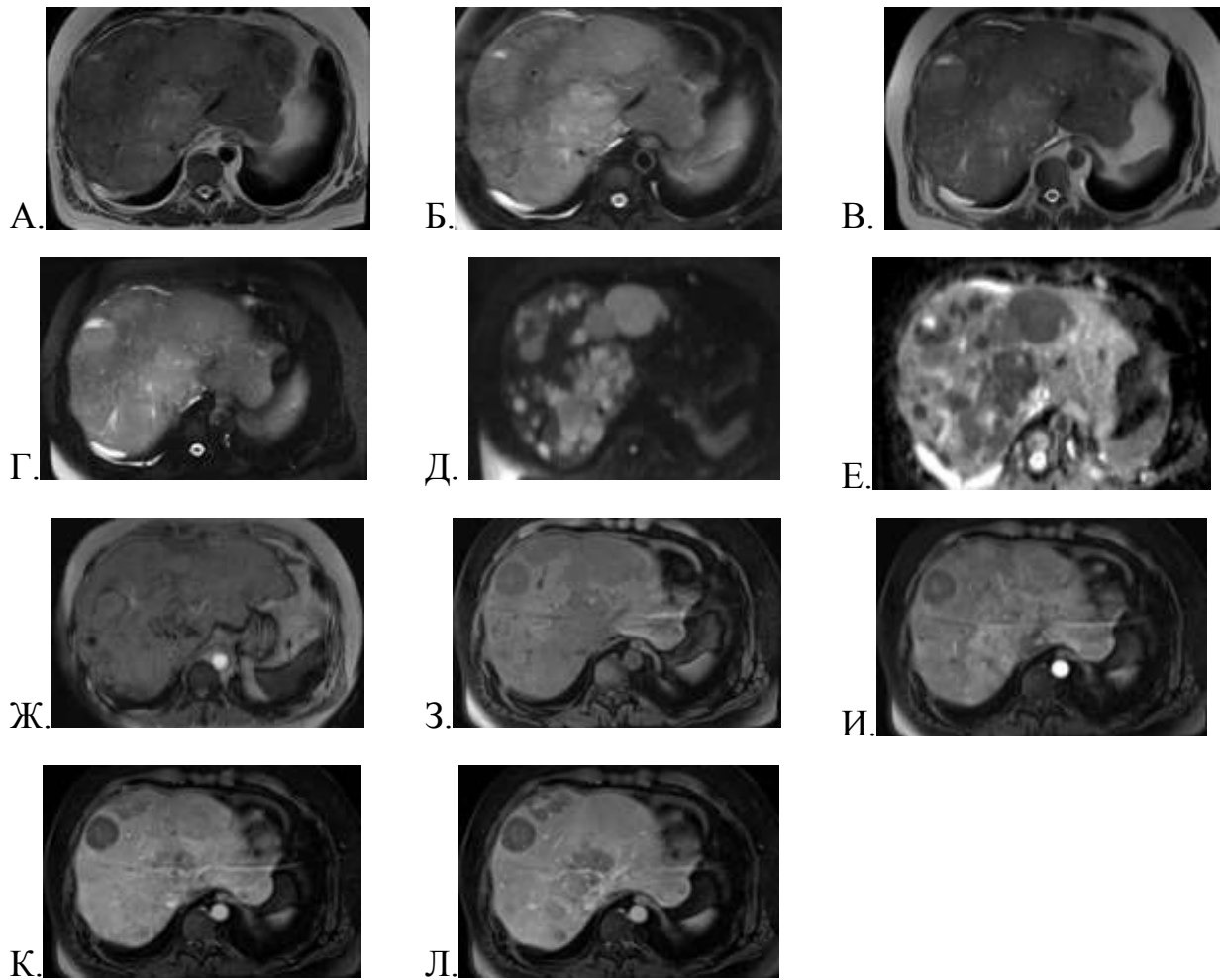


Рисунок 5 – Протокол МРТ органов брюшной полости: А. – T2-ВИ BLADE; Б. – T2-ВИ BLADE FS; В. – T2-ВИ HASTE; Г. – T2-ВИ HASTE FS; Д. – ДВИ; Е. – ИКД-карта; Ж. – SWI; З. – нативные T1-ВИ VIBE; И. – T1-ВИ VIBE в артериальную фазу КУ; К. – T1-ВИ VIBE в венозную фазу КУ; Л. – T1-ВИ VIBE в отсроченную фазу КУ

В протокол МР-исследования с диагностической целью были также включены МР-последовательности в коронарной плоскости, анализ которых не проводился.

МР-исследования были оценены ретроспективно в 65 случаях (63,1 %) и проспективно в 38 случаев (36,9 %). Часть ретроспективных исследований выполнялась по сокращённому протоколу.

По данным МР-исследований определялись следующие качественные признаки вторичного поражения печени: количество очагов (от 1 до 50), процент

поражения паренхимы печени (по визуальной оценке), максимальный размер очага (минимальный принимался за 5 мм), наличие аваскулярных зон в очагах, не накапливающих МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, максимальный размер аваскулярных зон, наличие уровней границы сред в кистозном компоненте, наличие МРТ-признаков присутствия продуктов деградации гемоглобина в виде гиперинтенсивного МР-сигнала на нативных T1-ВИ (рисунок 6).

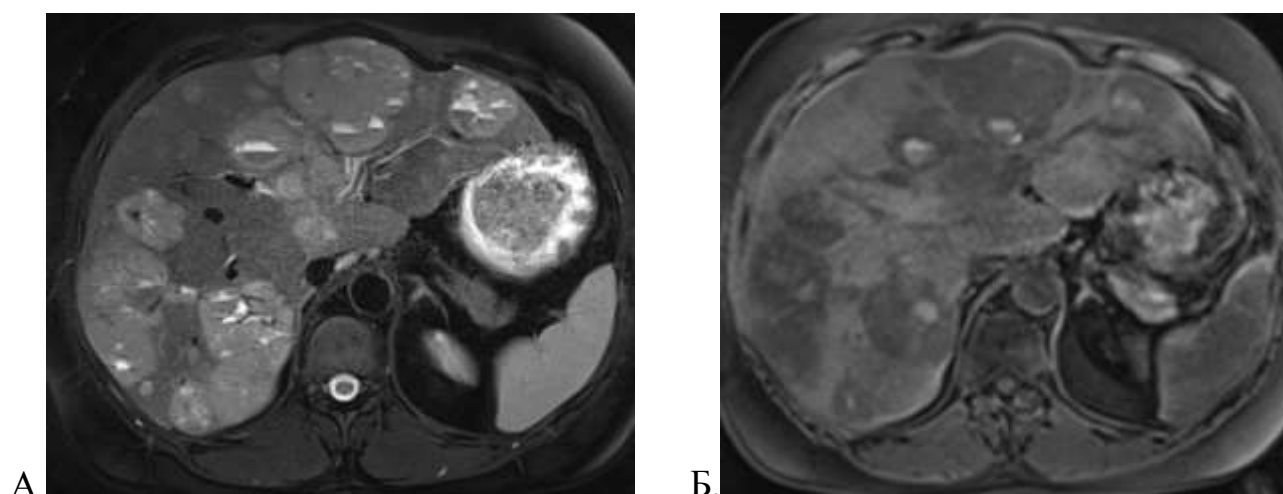


Рисунок 6 – Пациентка Т. с диагнозом метастазы НЭО в печени, 65 лет. МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции. В кистозном компоненте метастазов визуализируются множественные уровни и признаки наличия продуктов деградации гемоглобина: А. – T2-ВИ BLADE FS; Б. – нативное T1-ВИ.

Для выявления семиотических МР-признаков вторичного поражения при НЭО и их сравнительного анализа при различной степени злокачественности опухолевой ткани и локализации первичного очага у каждого пациента было выбрано от 1 до 3 наиболее крупных метастазов в печени. Качественно оценивались форма (округлая, овальная или неправильная), контуры (чёткие или нечёткие) и поверхность (бугристая или ровная) очагов.

Для количественной оценки в солидном компоненте выбранных очагов выделялась ROI, которая соответствовала округлому участку площадью не менее $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей T2-ВИ и T1-ВИ, около 5 пикселей на ДВИ) в

аксиальной проекции на T2-ВИ BLADE с и без FS, T2-ВИ HASTE с и без FS, ИКД-картах, SWI, нативных и постконтрастных T1-ВИ. В ROI на нативных T2-ВИ, SWI и T1-ВИ измерялась ИС и её СО, для нормирования МР-сигнала использовались ROI, выделенные в неизменённой паренхиме печени и в правой паравертебральной мышце на том же срезе, что и ROI в метастазе (рисунок 7). Нормирование использовалось только при оценке ИС, СО оценивалось в абсолютных значениях ввиду значительных отклонений показателя в ROI неизменённой паренхимы печени и мышцы в зависимости от выбранного участка измерения из-за попадания мелких желчных протоков и сосудов в печени или жировых прожилок в мышце. Сигнал очага оценивался как гиперинтенсивный в сравнении с паренхимой печени, если его ИС была не менее чем на 10 % больше ИС паренхимы печени, как гипоинтенсивный – если не менее чем на 10 % меньше ИС паренхимы печени, как изоинтенсивный в остальных случаях.

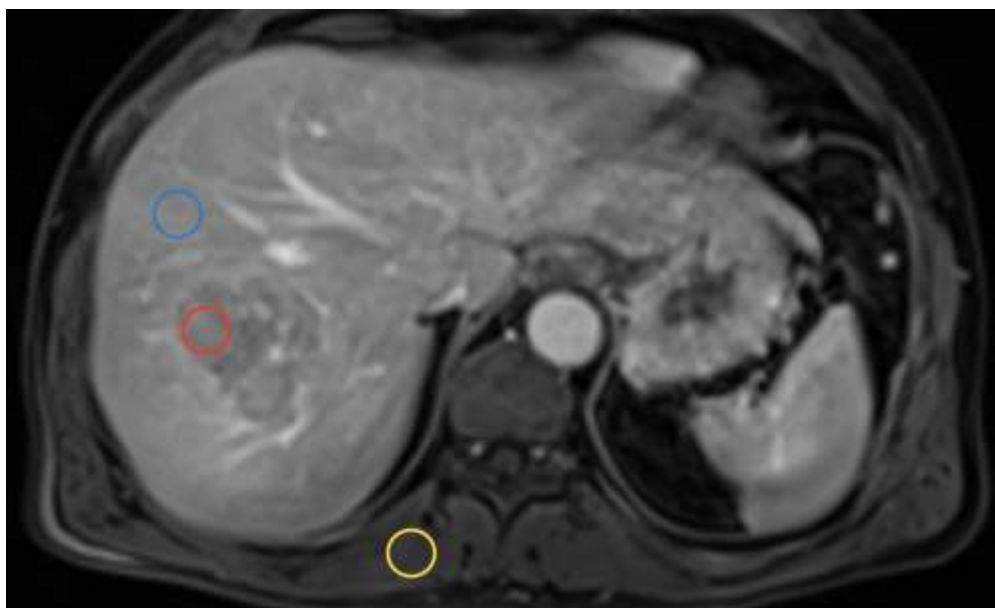


Рисунок 7 – Выделение ROI для измерения количественных показателей на T1-ВИ в аксиальной проекции в венозную фазу КУ. Красный круг – ROI в солидном компоненте метастаза НЭО в печени; синий круг – ROI в паренхиме печени для нормирования ИС; жёлтый круг – ROI в мышце для нормирования ИС.

На SWI дополнительно оценивалось наличие гипоинтенсивного ободка по периферии метастаза (рисунок 8).

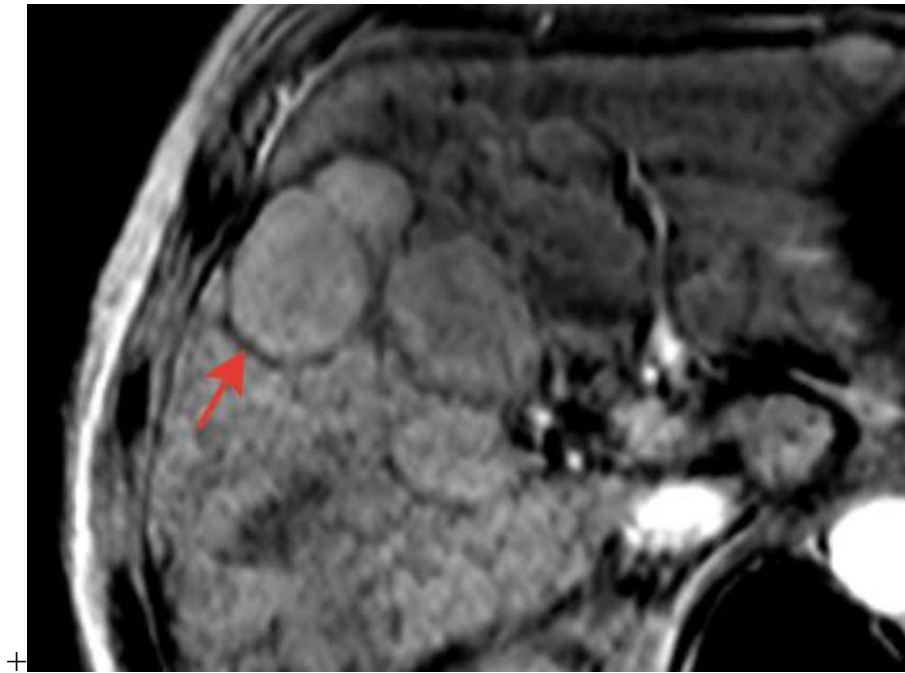


Рисунок 8 – SWI в аксиальной проекции. Наличие гипоинтенсивного ободка по периферии метастаза НЭО в печени (красная стрелка).

В ROI на ИКД-картах определялись среднее значение ИКД и его CO.

В ROI на постконтрастных изображениях аналогично нативным измерялись ИС во все фазы КУ и СО в венозную фазу, также вычислялась степень накопления МРКС, количественно выражавшаяся в отношении ИС на постконтрастном T1-ВИ к нативному с и без нормирования к накоплению МРКС в неизменённой паренхиме печени и правой паравертебральной мышце. Дополнительно визуально оценивалась степень накопления МРКС очагами по сравнению с печёночной паренхимой печени в артериальную и венозную фазы КУ с подразделением на 3 степени: активное накопление, умеренное и слабое. Для оценки степени вымывания МРКС из очага подсчитывалось отношение ИС в отсроченную фазу КУ к венозной.

В общей сложности был оценен 241 метастаз (48 очагов со степенью злокачественности G1, 139 очага G2 и 48 очагов G3). Полученные данные сравнивались в группах пациентов с различной степенью злокачественности

опухолевой ткани, также оценивалась корреляция МРТ-характеристик со значением Ki67.

Для выявления различий между характеристиками печёночных метастазов НЭО в зависимости от локализации первичного очага было выделено 2 группы пациентов: с НЭО ПЖ (количество пациентов – 37, количество оценённых очагов – 85) и с НЭО ЖКТ, включавших НЭО желудка, тонкой и толстой кишки, аппендикса (количество пациентов – 38, количество оценённых очагов – 86). Данные группы сравнивались по тем же параметрам, что и группы с различной степенью злокачественности. Оцениваемые очаги в группах НЭО ЖКТ и ПЖ имели различное соотношение степени злокачественности опухолевой ткани, $p = 0,00152$, с преобладанием более злокачественных НЭО ПЖ (таблица 6).

Таблица 6 – Соотношение степени злокачественности НЭО ЖКТ и ПЖ

Локализация НЭО	G1		G2		G3		Всего	
	Очаги	Пациенты	Очаги	Пациенты	Очаги	Пациенты	Очаги	Пациенты
ПЖ	9 (10,6 %)	3 (8,1 %)	55 (64,7 %)	26 (70,3 %)	21 (24,7 %)	8 (21,6 %)	85	37
ЖКТ	28 (32,6 %)	11 (28,9 %)	42 (48,8 %)	21 (55,3 %)	16 (18,6 %)	6 (15,8 %)	86	38

Сравнение МРТ-характеристик метастазов у больных НЭО лёгкого и матки не проводилось ввиду малого количества пациентов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10 и XLstat. Достоверность различия количественных и качественных признаков в трёх группах оценивали с помощью теста Краскела – Уоллиса и хи-квадрата Пирсона, при попарном сравнении групп с помощью точного критерия Фишера и хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p \leq 0,05$. При подсчёте коэффициента корреляции использовали тест ранговой корреляции Спирмена. Для оценки наличия различий по количественным

и качественным признакам в двух группах использовались U-критерий Манна – Уитни и хи-квадрат Пирсона, соответственно, при уровне значимости $p \leq 0,05$. Регрессионный и регрессионно-факторный анализы данных осуществляли в программах StatSoft STATISTICA 10 и «ФАКТОР-НАУКА–МЕДИЦИНА» – программа простого статистического и регрессионно-факторного анализа в области медицины (свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам № 2006613750).

2.2. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации по данным МРТ

Для оценки эффективности ТАХЭ использовались данные 31 пациента с нерезектабельными метастазами НЭО в печени из основной выборки. Среди 31 больного – 8 (25,8 %) мужчин и 23 (74,2 %) женщины (соотношение м/ж = 1 / 2,9). Возраст пациентов на момент первой ТАХЭ составил от 40 до 74 лет. Опухоли были определены как G1 в 13 наблюдениях, как G2 в 14 наблюдениях и как G3 в 4 наблюдениях. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 26 больных (84 %): ПЖ (n = 12), тонкая кишка (n = 9), лёгкое (n = 2), толстая кишка (n = 1), желудок (n = 1), шейка матки (n = 1).

В рамках работы была проведена оценка 61 сеанса ТАХЭ (от 1 до 5 процедур у больного), которые были выполнены в период с 2010 г. по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. 27 интервенционных вмешательств (44,3 %) выполнялись пациенту впервые, а 34 (54,7 %) являлись повторными. Из 61 сеанса ТАХЭ 31 (50,8 %) был оценен проспективно и 30 (49,2 %) ретроспективно. Методика ТАХЭ включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печёночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующих агентов, в качестве которых использовались смеси липиодола с цитостатиками (55 вмешательств), насыщаемые сферы Hepashere (5 вмешательств) или DC Bead (1 вмешательство) с адсорбированными на них цитостатическими препаратами.

Проанализированы данные 108 МРТ, выполненных на аппарате Magnetom Espree 1.5T (Siemens, Германия) по вышеописанному протоколу. Часть МРТ, оцениваемых ретроспективно, была проведена по сокращённому протоколу.

Эффект ТАХЭ был оценен с применением общепринятой шкалы RECIST 1.1 от 2008 г. [106]. С этой целью определялись 2 наиболее крупных целевых очага в печени, затем в аксиальной плоскости проводилось измерение их максимального диаметра (рисунок 9).

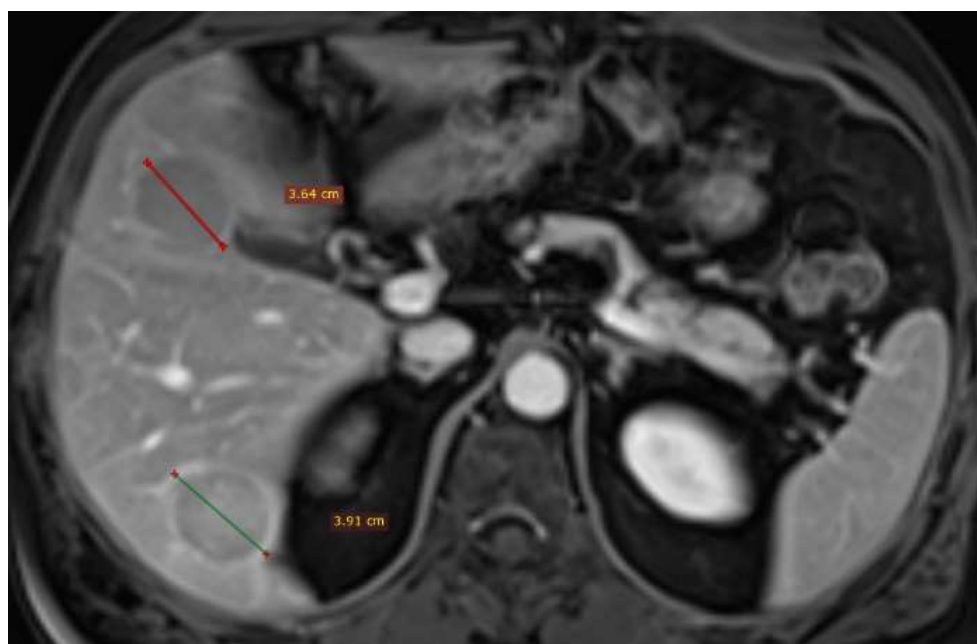


Рисунок 9 – T1-ВИ в аксиальной проекции в венозную фазу КУ. Измерение максимальных диаметров целевых очагов для оценки эффекта лечения в соответствии с RECIST 1.1.

В наиболее крупном таргетном узле измерялись максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений (при их наличии) в аксиальной проекции, за который принималась зона, не накапливающая МРКС в артериальную и венозную фазы КУ (рисунок 10), и наибольшую толщину солидной части метастаза по его периметру. При корреляционном анализе для оценки динамики размера солидного компонента узла в случае отсутствия зон некротических/фиброзных изменений использовался максимальный диаметр узла

в аксиальной проекции, а при наличии – наибольшая толщина солидного компонента по их периметру.

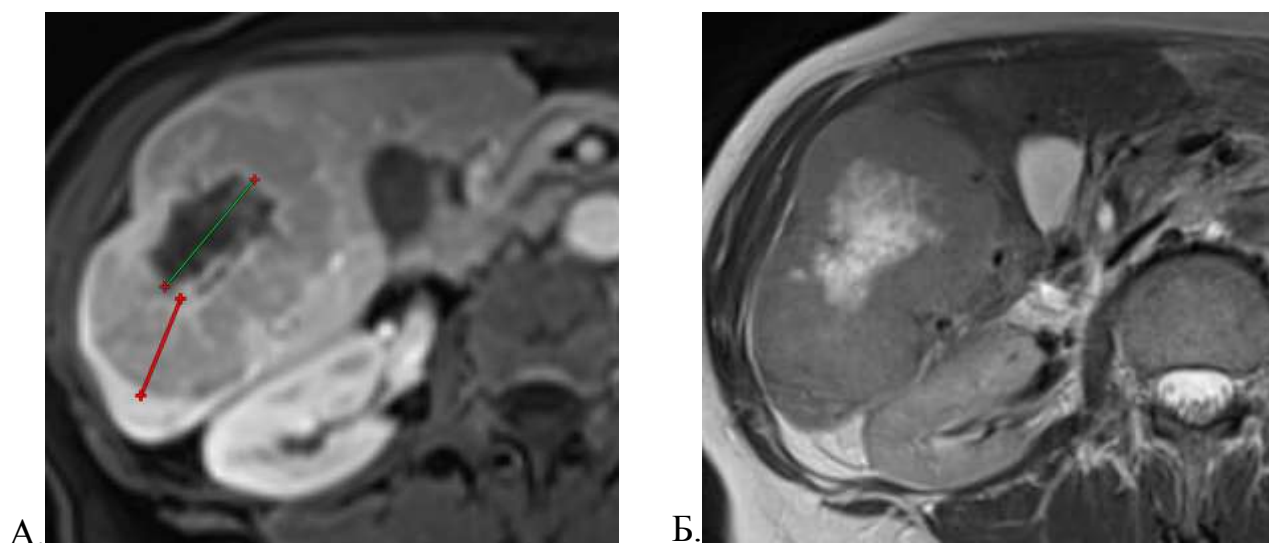


Рисунок 10 – Измерение наибольшего размера аваскулярной зоны (зелёная линия) и наибольшей толщины солидной части очага по её периметру (красная линия): а) T1-VIBE FS в аксиальной проекции в венозную фазу КУ; б) – T2 BLADE на соответствующем срезе

В ROI, которая соответствовала округлому участку в солидной части целевых очагов в аксиальной проекции на ИКД-картах площадью не менее $0,3 \text{ см}^2$ (около 5 пикселей), измерялись количественные показатели значения ИКД и его СО. Для оценки изменений КУ аналогичным образом выделялись ROI на T1-ВИ VIBE на идентичном участке $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей) до введения МРКС и во все фазы КУ. Для нормирования использовались показатели отношения ИС, измеренные на участке около $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей) в неизменённой паренхиме печени в соответствующую фазу КУ, к ИС на нативном изображении. Также определялось СО ИС в солидной части метастаза в венозную фазу КУ.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10 и XLstat. Статистическую значимость различий между двумя зависимыми выборками оценивали с применением Т-критерия Вилкоксона при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализ

выживаемости пациентов без прогрессирования проводили с помощью построения кривых по методике Каплана – Мейера. При этом критериями прогрессирования заболевания были появление новых метастатических очагов в печени, увеличение размеров метастазов более чем на 30 % за счёт роста солидного компонента или прогрессирование по клинико-биохимическим показателям. Статистическую значимость различий показателей выживаемости оценивали с помощью критериев Гехана-Вилкоксона при уровне значимости $p \leq 0,05$. Регрессионный анализ данных осуществляли в программе StatSoft STATISTICA 10.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей в печени

Результаты исследования показали, что вторичное поражение печени при НЭО наиболее часто имеет множественный характер: у 78 (75,7 %) пациентов при первичной диагностике отмечалось наличие 5 и более очагов, у 57 (55,3 %) пациентов – 10 и более очагов, медиана – 26 очагов. Медиана доли метастазов от всего объёма печёночной паренхимы по визуальной оценке составила 22 %, при этом в 19 (18,4 %) случаях было вовлечено 50 % паренхимы и более.

В подавляющем большинстве случаев (77,7 %) наименьшие размеры очагов составили 5 мм и менее. Максимальные размеры очагов существенно варьировали. У 63 (61,2 %) пациентов в структуре метастазов визуализировались аваскулярные зоны. При этом у 9 пациентов содержимое кистозного компонента имело неоднородный характер с формированием уровней границы сред (14,3 % от всех аваскулярных зон). У 27 (26,2 %) пациентов в структуре метастазов отмечались признаки наличия продуктов деградации гемоглобина. Более подробные данные количественного анализа метастатического поражения печени представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Количественный анализ метастатического поражения при НЭО

Параметр	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	СО
Количество очагов в печени	26	1	50	32
Доля (в % по визуальной оценке) вторичного поражения паренхимы печени	22	1	80	23
Минимальный размер очагов (в мм)	12	5	138	22
Максимальный размер очагов (в мм)	56	7	190	39
Максимальный размер аваскулярных зон в очагах (в мм, n = 62)	33	5	185	35

Метастазы имели округлую форму в 53,5 % случаев, овальную – в 17,5 % случаев, неправильную – в 29 % случаев. В 61 % случаев контуры очагов были чёткие, в 39 % – нечёткие. Ровная и бугристая поверхность метастазов определялась в 31,5 % и 68,5 % случаев, соответственно. Большинство очагов имели гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ с и без FS и гипоинтенсивный сигнал на нативных T1-ВИ. Наличие гипоинтенсивного ободка на SWI по периферии метастазов отмечалось в 59 % случаев. Соотношение очагов как гипер-, изо- и гипоинтенсивных по отношению к паренхиме печени составило соответственно:

1. на T2-ВИ BLADE – 90,9 %, 7,1 % и 2 %;
2. на T2-ВИ BLADE FS – 93 %, 5 % и 2 %;
3. на T2-ВИ HASTE – 90,4 %, 7 % и 2,6 %;
4. на T2-ВИ HASTE FS – 91,5 %, 5,7 % и 2,8 %;
5. на нативных T1-ВИ – 4,1 %, 12 % и 83,9 %;
6. на SWI – 29,5 %, 29,5 % и 41 %.

В артериальную фазу КУ отмечалось активное накопление МРКС в 30,8 % случаев, умеренное в 32,6 % случаев, слабое в 36,6 % случаев. В венозную фазу соотношение очагов с активным, умеренным и слабым накоплением МРКС составляет 16,3 %, 55,4 % и 28,3 %, соответственно. Значения ИКД существенно варьировали, медиана составила $1003,8 \times 10^{-6}$ мм²/сек.

Более подробные данные количественного анализа МР-сигнала солидного компонента метастазов НЭО представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Данные количественного анализа МР-сигнала солидного компонента метастазов НЭО

МР-последовательность	Показатель	Нормирование	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	СО
T2-ВИ BLADE (n = 98)	ИС	Нет	339,5	125	871	129,42
	ИС	По паренхиме	1,73	0,34	4,33	0,67
	ИС	По мышце	1,96	0,73	6,01	0,87
	СО	Нет	29	1,5	114	19,2

T2-ВИ BLADE FS (n = 100)	ИС	Нет	303,3	126	807	128,77
	ИС	По паренхиме	2	0,36	6,38	0,86
	ИС	По мышце	2,22	0,84	26,24	2,58
	СО	Нет	25,35	7,2	156	21,85
T2-ВИ HASTE (n = 228)	ИС	Нет	388	83	1047	174,76
	ИС	По паренхиме	1,64	0,36	4,12	0,64
	ИС	По мышце	2,1	0,67	31,07	2,13
	СО	Нет	27	5,3	192	31,28
T2-ВИ HASTE FS (n = 106)	ИС	Нет	353,5	97,6	998	161,64
	ИС	По паренхиме	1,82	0,34	5,14	0,91
	ИС	По мышце	3,22	1,15	9,21	1,71
	СО	Нет	29,8	7	150	27,17
SWI (n = 78)	ИС	Нет	133,5	23,2	197	38,79
	ИС	По паренхиме	0,98	0,2	2,03	0,26
	ИС	По мышце	1,26	0,25	2,21	0,29
	СО	Нет	5,3	2	1610	181,59
ИКД-карты (n = 187)	Значение ИКД ($\times 10^{-6}$ мм ² /сек)	Нет	1003,8	465	2745	435,95
	СО	Нет	115	8,2	548	89,75
Нативные T1-ВИ (n = 241)	ИС	Нет	202,8	97	435	52,08
	ИС	По паренхиме	0,72	0,43	1,59	0,17
	ИС	По мышце	1,07	0,44	5,15	0,38
	СО	Нет	10,6	3,1	48,3	7,02
T1-ВИ в артериальн ую фазу КУ (n = 227)	ИС	Нет	329,8	121,4	939,6	152,48
	Накопле- ние	Нет	1,64	0,83	4,89	0,67
	Накопле- ние	По паренхиме	1,43	0,64	4,68	0,52
	Накопле- ние	По мышце	1,43	0,82	4,95	0,55

Т1-ВИ в венозную фазу КУ (n = 233)	ИС	Нет	430	171,4	968,8	141,16
	Накопление	Нет	2,04	0,9	5,26	0,63
	Накопление	По паренхиме	1,27	0,56	3,11	0,36
	Накопление	По мышце	1,58	0,79	4,85	0,51
	СО	Нет	24	5,4	155	20,82
	СО / в нативную	Нет	2,22	0,28	13,3	2,02
Т1-ВИ в отсроченную фазу КУ (n = 227)	ИС	Нет	399	170,4	845	120,64
	Накопление	Нет	1,92	0,85	3,89	0,53
	Накопление	По паренхиме	1,31	0,63	2,74	0,32
	Накопление	По мышце	1,47	0,73	3,3	0,37
	Вымывание	Нет	0,94	0,42	2,07	0,19

3.2. Оценка степени злокачественности метастазов нейроэндокринных опухолей в печени

3.2.1. Размерные характеристики и анализ нативных МР-последовательностей

Значимых различий в группах метастазов НЭО различной степени злокачественности по количеству очагов, их максимальным размерам, проценту поражения паренхимы печени, диаметру аваскулярных зон, а также корреляции перечисленных показателей со значением Ki67 не было выявлено. Определялась разница между наименьшим размером печёночных метастазов, $p = 0,0071$: в группе пациентов со степенью злокачественности НЭО G1 во всех случаях определялись мелкие метастазы (до 5 мм), в группе со степенью злокачественности G2 минимальный размер метастазов превышал 5 мм в 21 случае из 65 (32,3 %), в группе G3 – в 2 случаях из 19 (10,5 %). Однако, при попарном сравнении групп по данному признаку статистически значимых

различий не отмечалось. Корреляции минимальных размеров метастазов с уровнем Ki67 не определялось.

Наличие аваскулярных зон в очагах, наличие МРТ-признаков присутствия продуктов деградации гемоглобина и уровней границы сред не зависели от степени злокачественности метастазов.

Результаты работы показали различия в характере поверхности метастазов разной степени злокачественности, $p = 0,0275$. При этом при попарном сравнении в группе со степенью злокачественности G3 доля бугристой поверхности встречалась чаще, чем в группах со степенью злокачественности G1, $p = 0,0067$, и G2, $p = 0,0211$, значимых различий между группами G1 и G2 не наблюдалось (рисунок 11).



Рисунок 11 – Распределение частоты встречаемости ровной и бугристой поверхностей очагов в зависимости от степени злокачественности метастазов НЭО

Форма очагов и характер их контуров в группах метастазов с различной степенью злокачественности не различались.

При сравнении ИС солидного компонента метастазов с нормированием и без на T2-ВИ значимых различий между группами не отмечалось. Была выявлена статистически достоверная слабая положительная корреляция значения Ki67 с ИС на T2-ВИ НАСТЕ с нормированием по паренхиме печени, коэффициент корреляции = 0,137617 (рисунок 12). Корреляции с другими количественными характеристиками МР-сигнала на T2-ВИ не наблюдалось.

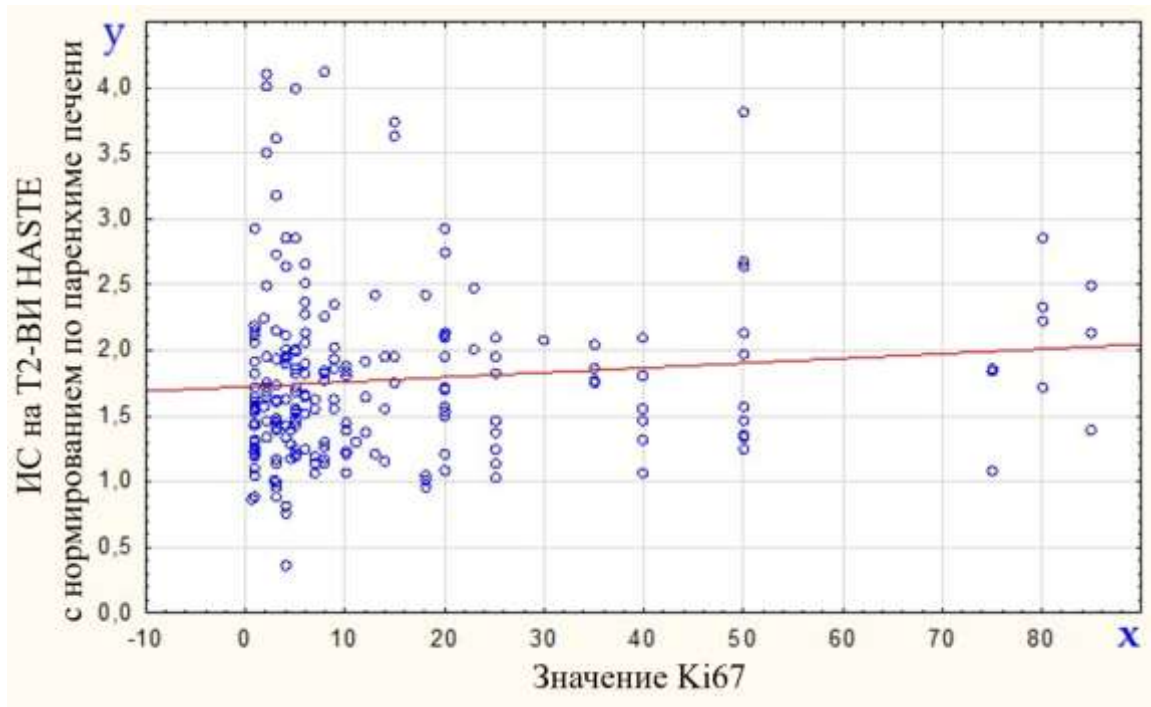


Рисунок 12 – Корреляция значения Ki67 метастазов НЭО с ИС на T2-VI HASTE с нормированием по паренхиме печени

Определялись значимые различия в группах по СО ИС на T2-VI HASTE без и с FS, $p = 0,011$ и $p = 0,0061$, соответственно (рисунок 13). На обеих МР-последовательностях наблюдались более низкие значения СО в группе со степенью злокачественности G3 по сравнению с G2, $p = 0,009327$ на T2 HASTE, $p = 0,005471$ на T2 HASTE FS.

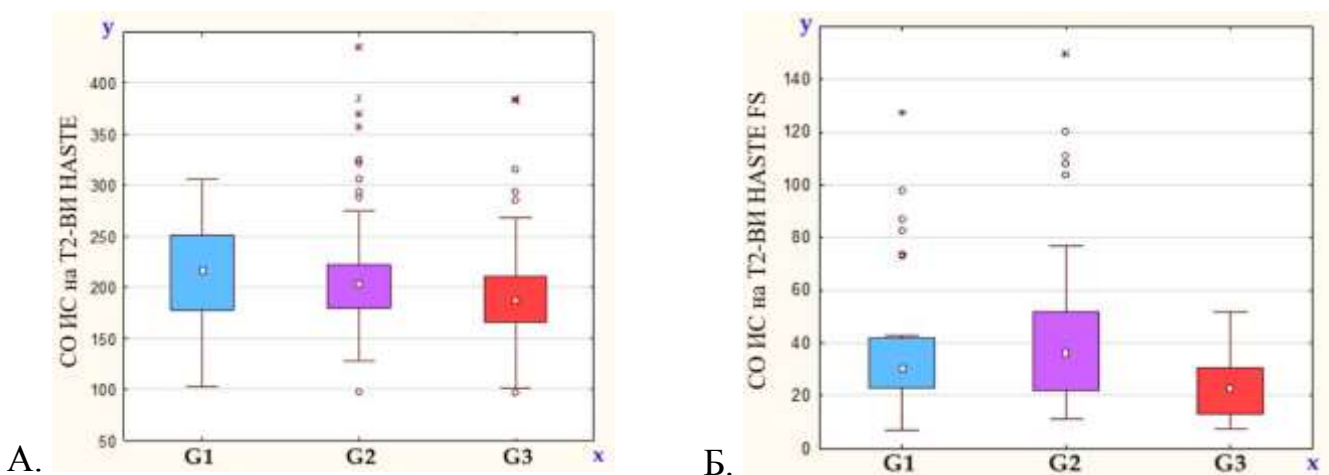


Рисунок 13 – Диаграммы значений СО ИС в солидном компоненте метастазов НЭО на T2-VI HASTE (А) и T2-VI HASTE FS (Б) в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани

Значимой разницы между количественными характеристиками сигнала на SWI в группах с различной степенью злокачественности не было выявлено. Отмечалась средняя положительная корреляция значения Ki67 с ИС на SWI, коэффициент корреляции = 0,335.

Частота наличия гипоинтенсивного ободка по периферии метастазов на SWI была ниже в группе со степенью злокачественности G3 по сравнению с G1 и G2, $p = 0,0015$ и $p = 0,0016$, соответственно, (рисунок 14).

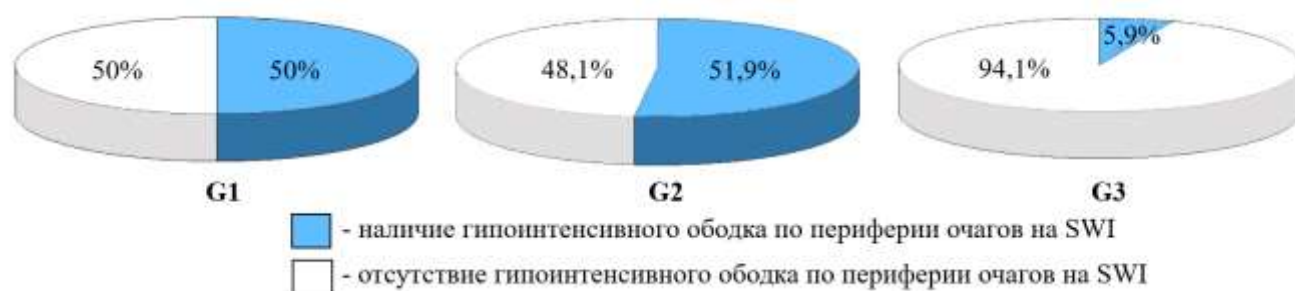


Рисунок 14 – Распределение частоты встречаемости гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI в зависимости от степени злокачественности метастазов НЭО

Значимой разницы между значением ИКД и его СО в группах с различной степенью злокачественности, а также корреляции данных показателей с уровнем Ki67 не было выявлено.

При сравнении ИС в ROI солидного компонента метастазов на нативных T1-ВИ отмечалось его понижение в группе со степенью злокачественности G3 по сравнению с группой G1, $p = 0,01454$, (рисунок 15 А). Отмечались слабовыраженные различия в группах по СО ИС на T1-ВИ, $p = 0,0475$, однако наблюдение не подтвердилось при попарном сравнении групп (рисунок 15 Б).

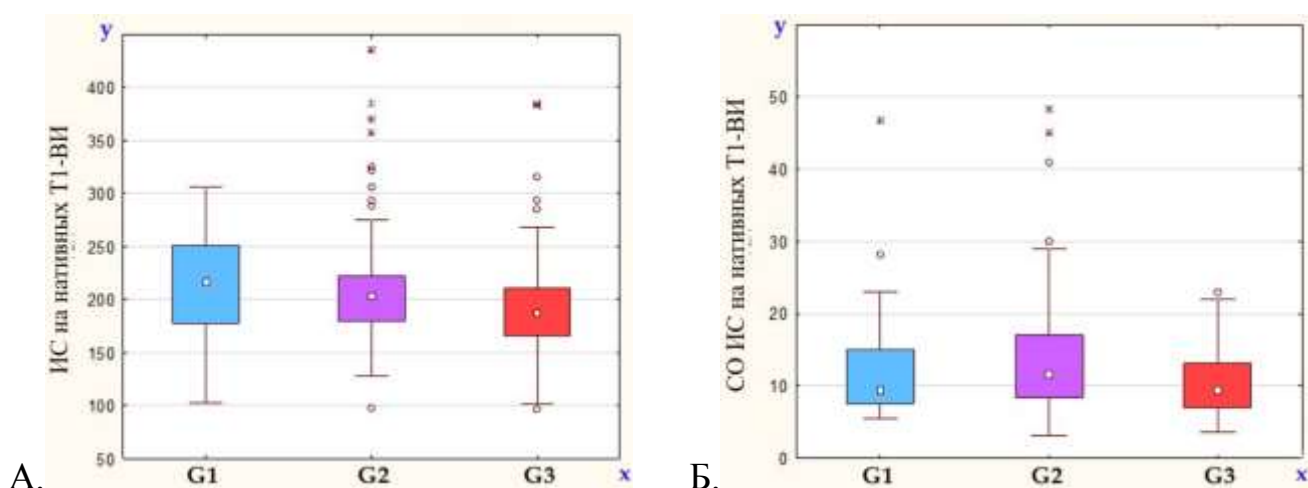


Рисунок 15 – Диаграммы значений ИС (А) и СО ИС (Б) на нативных Т1-ВИ в солидном компоненте метастазов НЭО в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани

Более подробные данные сравнения количественных характеристик МР-сигнала солидной части метастазов НЭО по данным преконтрастных МР-последовательностей в группах с разной степенью злокачественности представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Количественные данные солидного компонента метастазов НЭО на преконтрастных МР-последовательностях в группах с разной степенью злокачественности

Показатель	Нормирование	Корреляция с Ki67	Различия в трёх группах (p)	Различия при попарном сравнении групп (p)			G	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	СО
				G1 и G2	G2 и G3	G1 и G3					
T2-ВИ HASTE (n = 228)											
ИС	По печен и	0,138	x	x	x	x	G1	1,57	0,87	4,1	0,68
							G2	1,65	0,36	4,12	0,65
							G3	1,77	0,97	3,82	0,57
СО	Нет	x	0,011	x	0,00933	x	G1	29,8	7	192	41,77
							G2	29,4	7	146	28,22
							G3	21,6	5,3	166	23,51

T2-ВИ HASTE FS (n = 106)											
СО	Нет	х	0,0061	х	0,00542	х	G1	30	7	127,5	27,52
							G2	36	11	150	31,05
							G3	23	7,3	52	12,02
SWI (n = 78)											
ИС	Нет	0,335	х	х	х	х	G1	121	49,9	172,9	36,13
							G2	145	23,2	197	37,2
							G3	134	60,4	195	39,83
Нативные T1-ВИ (n = 241)											
ИС	Нет	х	0,0184	0,01454	х	х	G1	217	103	306	48,85
							G2	203	98	435	49,23
							G3	188	97	384	62,17
СО	Нет	х	0,0475	х	х	х	G1	9,45	5,5	46,7	7,12
							G2	11,6	3,1	48,3	7,53
							G3	9,4	3,6	23	4,68

3.2.2. Анализ постконтрастных T1-взвешенных изображений

Результаты анализа постконтрастных изображений показали, что для метастазов со степенью злокачественности G1 по сравнению с G2 в артериальную фазу КУ характерны более высокие ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме печени и мышце, $p = 0,00098$, $p = 0,00011$, $p = 0,00013$ и $p = 0,00014$, соответственно. По сравнению с группой со степенью злокачественности G3 в метастазах группы G1 отмечались более высокие ИС и накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени и мышце, $p = 0,00123$, $p = 0,00148$ и $p = 0,0202$, соответственно (рисунок 16).

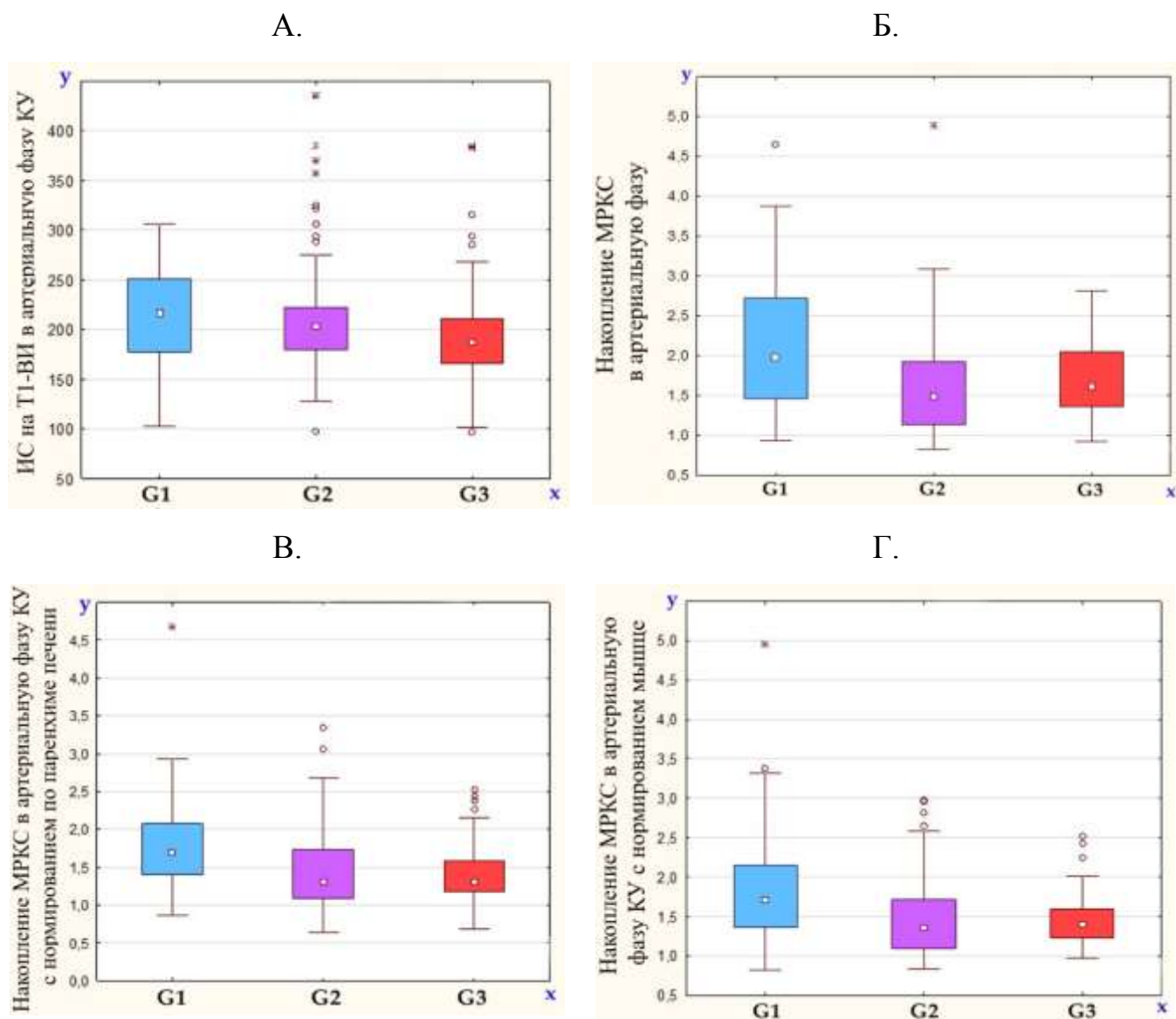


Рисунок 16 – Диаграммы значений ИС (А), степени накопления МРКС без нормирования (Б), а также с нормированием по паренхиме печени (В) и мышце (Г) на T1-ВИ в артериальную фазу КУ в солидном компоненте метастазов НЭО в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани

При анализе субъективной качественной оценки накопления МРКС в артериальную фазу различия были выявлены между всеми тремя группами с разным G, $p = 0,01529$ при сравнении G1и G3, $p = 0,00011$ для G1 и G2, $p = 0,03868$ для G2 и G3, при этом в группе со степенью злокачественности G1 преобладало активное накопление МРКС, в группе G2 умеренное, а в группе G3 слабое (рисунок 17).



Рисунок 17 – Распределение частоты встречаемости различного типа накопления МРКС в артериальную фазу КУ солидным компонентом очагов в зависимости от степени злокачественности метастазов НЭО

В венозную фазу КУ были выявлены более высокие показатели ИС и накопления МРКС без и с нормированием по мышце в группе со степенью злокачественности G1 по сравнению с G2, $p = 0,00028$, $p = 0,00022$ и $p = 0,00402$, соответственно, а также более высокие ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме печени и мышце по сравнению с G3, $p = 0,0005$, $p = 0,0111$, $p = 0,01494$ и $p = 0,00788$, соответственно (рисунок 18).

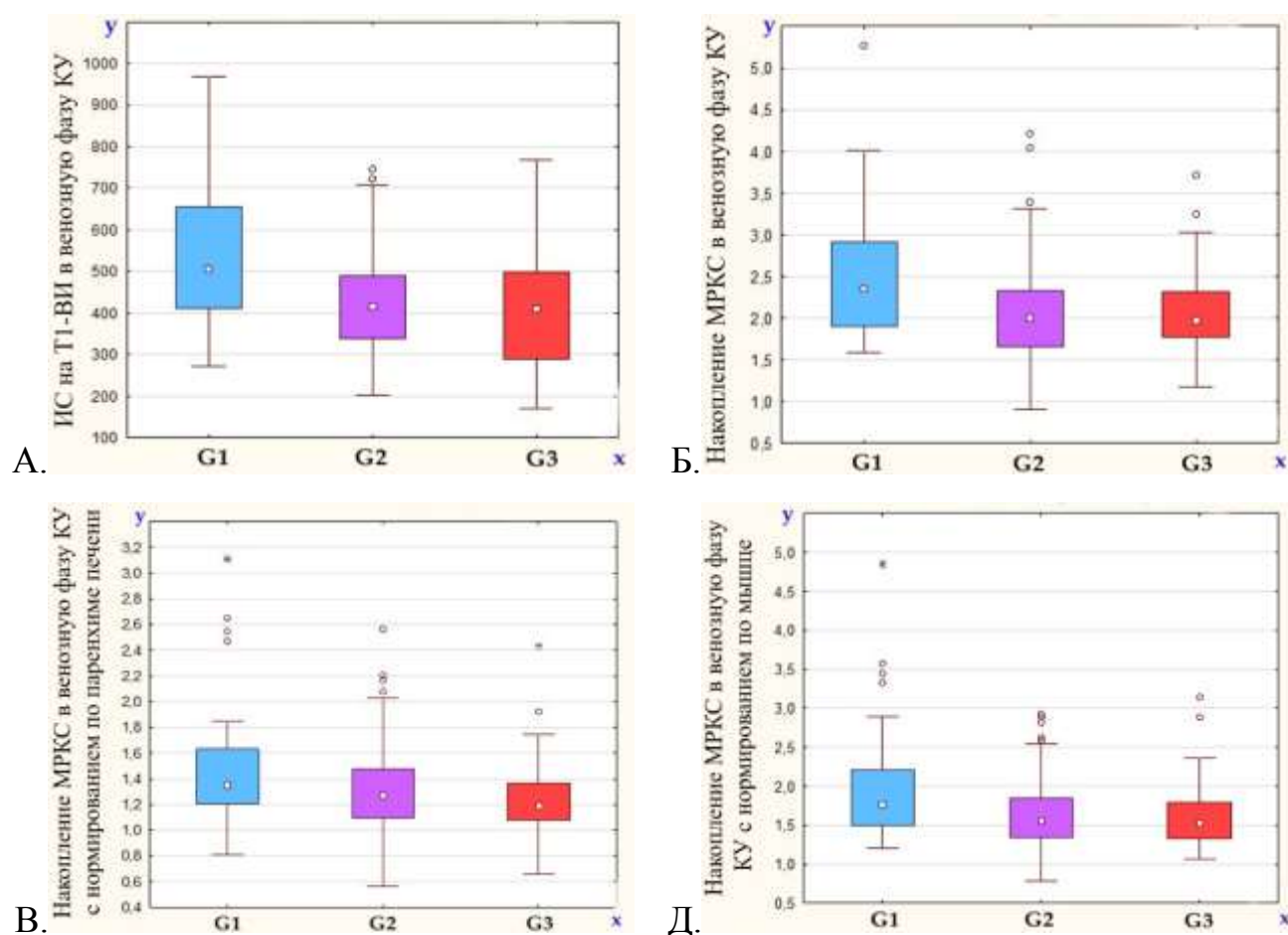


Рисунок 18 – Диаграммы значений ИС (А), степени накопления МРКС без нормирования (Б), а также с нормированием по паренхиме печени (В) и мышцы (Г) на T1-ВИ в вензную фазу КУ в солидном компоненте метастазов НЭО в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани

Визуальная оценка накопления МРКС в вензную фазу КУ отличалась во всех трёх группах с разным G, $p = 0,01529$ при сравнении G1и G3, $p = 0,00011$ для G1и G2, $p = 0,03868$ для G2 и G3, доля очагов со слабым накоплением МРКС увеличивалась по мере увеличения степени злокачественности опухолевой ткани (рисунки 19, 20).

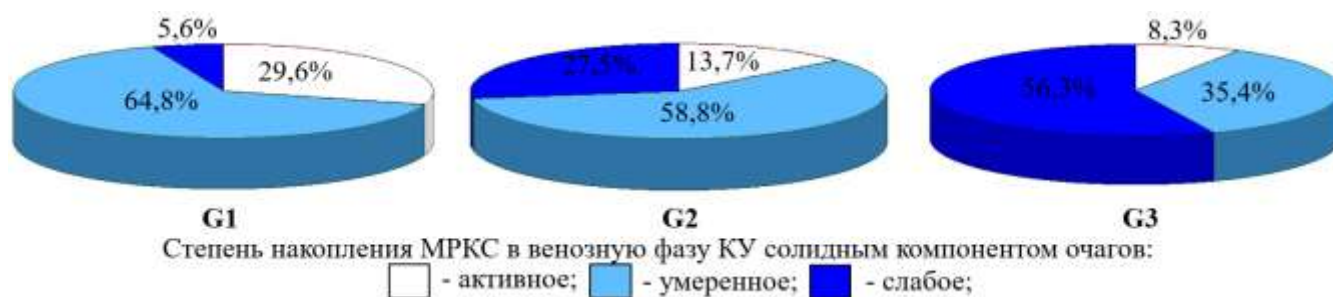


Рисунок 19 – Распределение частоты встречаемости различного типа накопления МРКС в венозную фазу КУ солидным компонентом очагов в зависимости от степени злокачественности метастазов НЭО

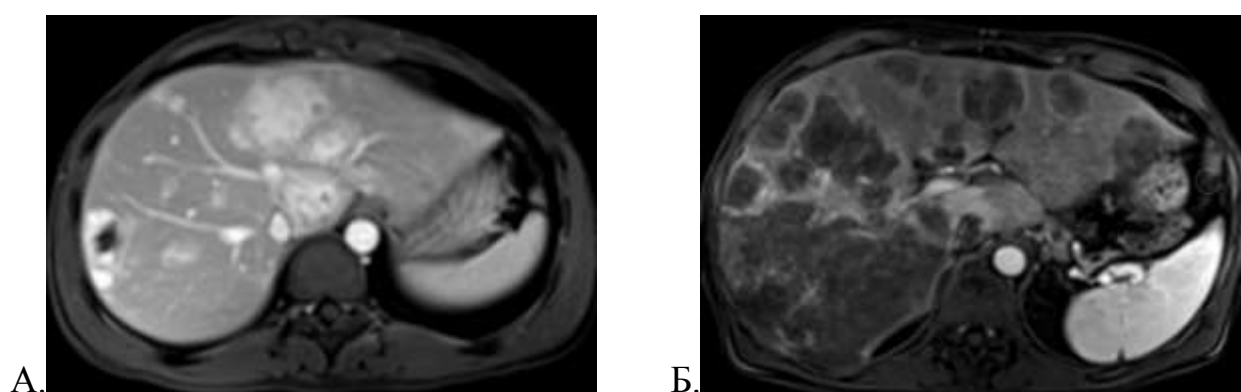


Рисунок 20 – МРТ органов брюшной полости в венозную фазу КУ в аксиальной проекции: А – метастазы НЭО G1 в печени; Б – метастазы НЭО G3 в печени

Анализ СО в венозную фазу КУ не показал значимых различий между группами.

В отсроченную фазу КУ отмечались более высокие значения ИС и накопления без нормирования в солидной части метастазов в группе со степенью злокачественности G1 в сравнении с G2, $p = 0,00389$ и $p = 0,02179$, соответственно, а также более высокие значения ИС в сравнении с G3, $p = 0,03206$ (рисунок 21 А, Б). В группе со степенью злокачественности G1 отмечалось менее выраженное вымывание МРКС, чем в группе со степенью злокачественности G3, $p = 0,04765$, (рисунок 21 В).

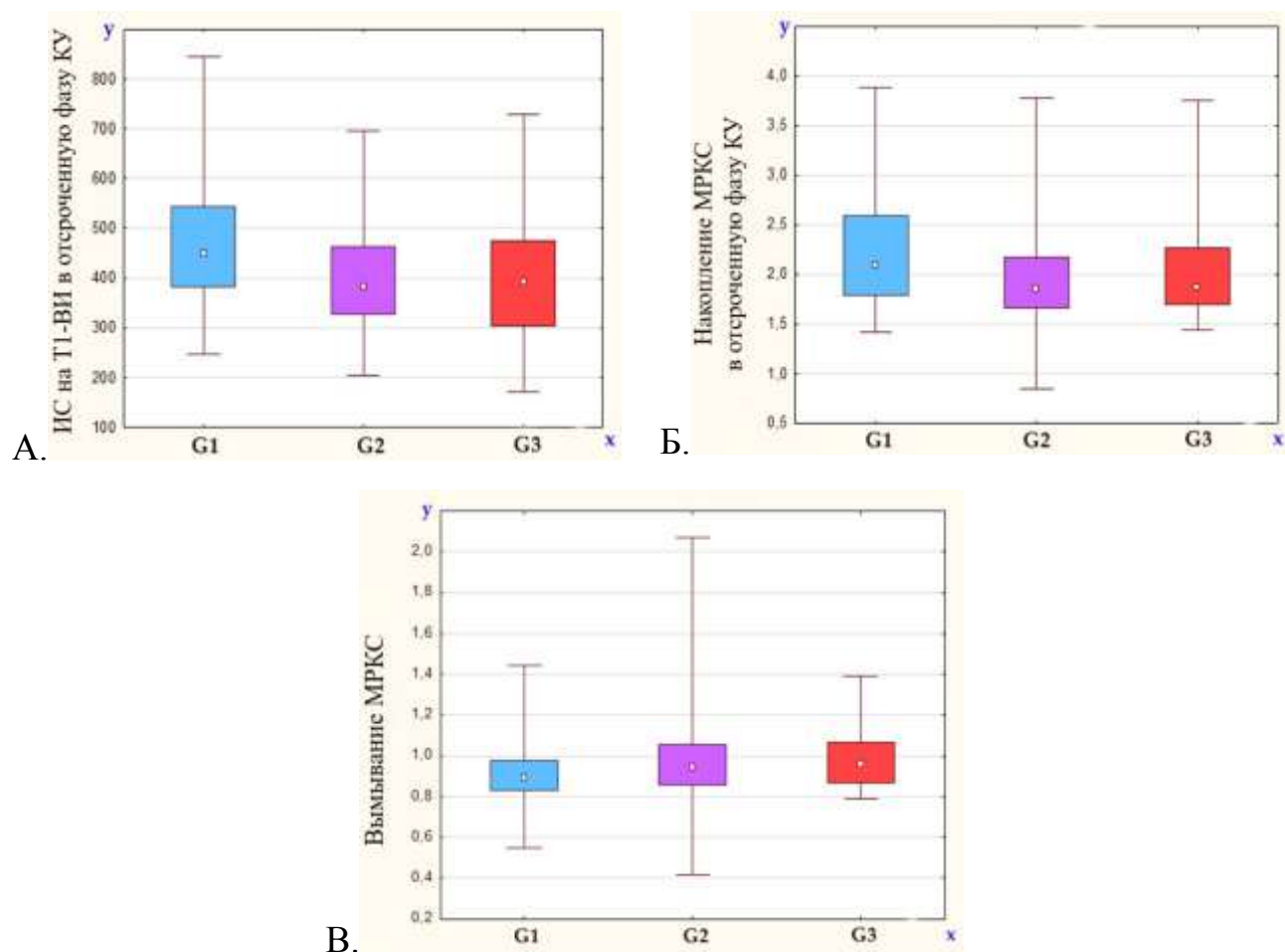


Рисунок 21 – Диаграммы значений ИС (А), степени накопления МРКС без нормирования (Б) на T1-ВИ в отсроченную фазу КУ и вымывания МРКС (В) в солидном компоненте метастазов НЭО в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани

Ни одна из количественных характеристик постконтрастных МР-изображений значимо не отличалась в очагах групп со степенью злокачественности G2 и G3. Выявлена слабая отрицательная корреляция индекса Ki67 со степенью накопления МРКС очагами в артериальную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени и мышце, коэффициенты корреляции -0,181340 и -0,158217, соответственно, ИС солидного компонента метастаза и степенью накопления МРКС без нормирования в венозную фазу КУ, коэффициенты корреляции -0,151606 и -0,175537, соответственно (рисунок 22).

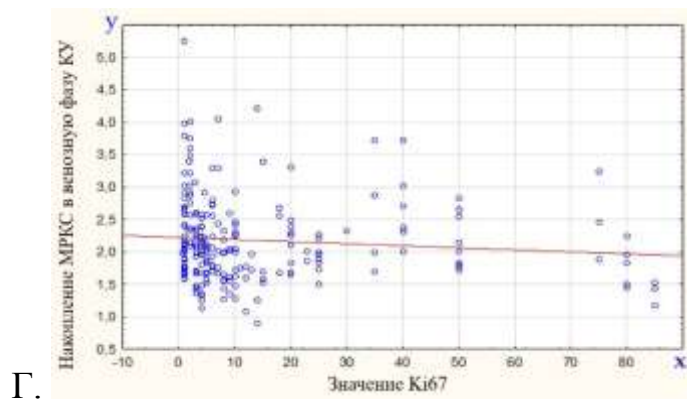
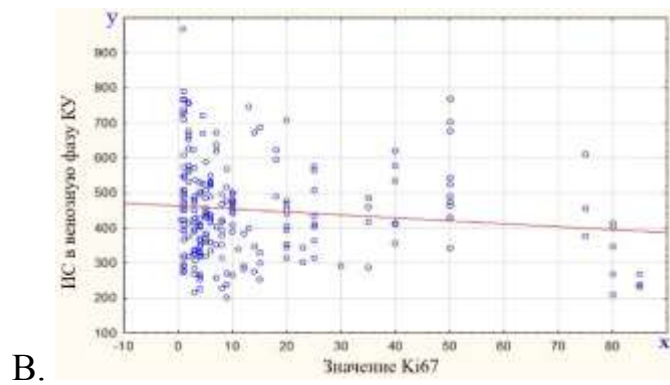
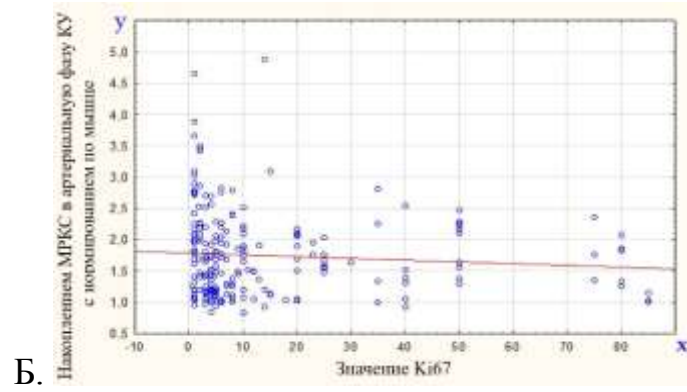
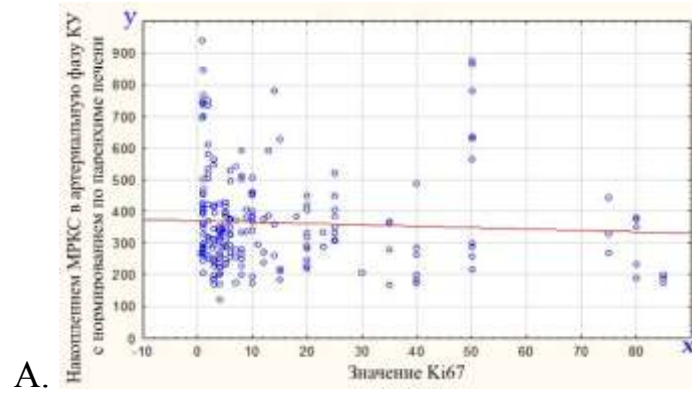


Рисунок 22 – Корреляции значения Ki67 с накоплением МРКС в артериальную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени (А) и мышце (Б), а также с ИС (В) и накоплением МРКС (Г) в венозную фазу КУ

Более подробные данные сравнения количественных характеристик МР-сигнала солидной части метастазов НЭО по данным постконтрастных МР-последовательностей в группах с разной степенью злокачественности представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Данные сравнения количественных характеристик МР-сигнала солидной части метастазов НЭО по данным постконтрастных МР-последовательностей в группах с разной степенью злокачественности

Показатель	Нормирование	Корреляция с	Различия в трёх группах (р)	Различия при попарном сравнении групп (р)			G	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
				G1 и G2	G2 и G3	G1 и G3					
Артериальная фаза КУ (n = 227)											
ИС	Нет	x	0,0003	0,00098	x	0,00123	G1	396,8	206,6	939,6	182,17
							G2	319	121,4	781	113,3
							G3	299,9	156	878	176,11
Накоплен	Нет	x	0,0002	0,00011	x	x	G1	1,98	0,95	4,66	0,82
							G2	1,48	0,83	4,89	0,61
							G3	1,63	0,93	2,81	0,44
Накопле	По печени	- 0,1 81	0,0001	0,00013	x	0,00148	G1	1,7	0,86	4,68	0,63
							G2	1,3	0,64	3,35	0,47
							G3	1,3	0,69	2,52	0,42
Накоплени	По мышце	- 0,1 58	0,0002	0,00014	x	0,0202	G1	1,71	0,82	4,95	0,75
							G2	1,37	0,84	2,98	0,46
							G3	1,4	0,97	2,52	0,35
Венозная фаза КУ (n = 233)											
ИС	Нет	- 0,1 52	0,0001	0,00028	x	0,00045	G1	507,4	272	968,8	163,68
							G2	416,2	201,8	747	116,05
							G3	411	171,4	769	143,51

Накоплен	Нет	-	0,0003	0,00022	x	0,01112	G1	2,35	1,59	5,26	0,76
		0,176					G2	2	0,9	4,21	0,55
							G3	1,97	1,17	3,72	0,55
Накоплен	По	x	0,0162	x	x	0,01494	G1	1,34	0,8	3,11	0,44
							G2	1,27	0,56	2,56	0,33
							G3	1,19	0,66	2,43	0,32
Накопление	По мышце	x	0,00021	0,00402	x	0,00789	G1	32,87	1,76	1,21	4,85
							G2	37,21	1,55	0,79	2,93
							G3	25,06	1,54	1,07	3,14
Отсроченная фаза КУ (n = 227)											
ИС	Нет	x	0,0038	0,00389	x	0,03206	G1	451	247	845	137,17
							G2	383	205,2	696	104,29
							G3	393,6	170,4	729	128,18
Накоплен	Нет	x	0,0269	0,02179	x	x	G1	2,1	1,41	3,89	0,64
							G2	1,86	0,85	3,78	0,48
							G3	1,87	1,44	3,75	0,47
Вывывание	Нет	x	0,0314	x	x	0,04765	G1	0,89	0,55	1,44	0,15
							G2	0,95	0,42	2,07	0,21
							G3	0,96	0,79	1,39	0,14
x – p > 0,05											

3.2.3. Регрессионно-факторный анализ

Регрессионно-факторный анализ оценки значимости факторов (поверхность очагов, ИС с нормированием по паренхиме печени и его СО на T2-ВИ НАСТЕ и нативных T1-ВИ, значение ИКД и его СО, накопление МРКС в артериальную, венозную и отсроченную фазы КУ с нормированием по паренхиме печени в солидном компоненте метастазов в печени) по критерию «степень злокачественности» позволяет получить весовую функцию, адекватную реальной

зависимости ($F/F_{кр} = 0,831/1$), при $n = 169$. Наиболее значимыми факторами, характерными для более злокачественных НЭО, являются низкая ИС на нативных Т1-ВИ и слабое накопление МРКС в артериальную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени (рисунок 23).

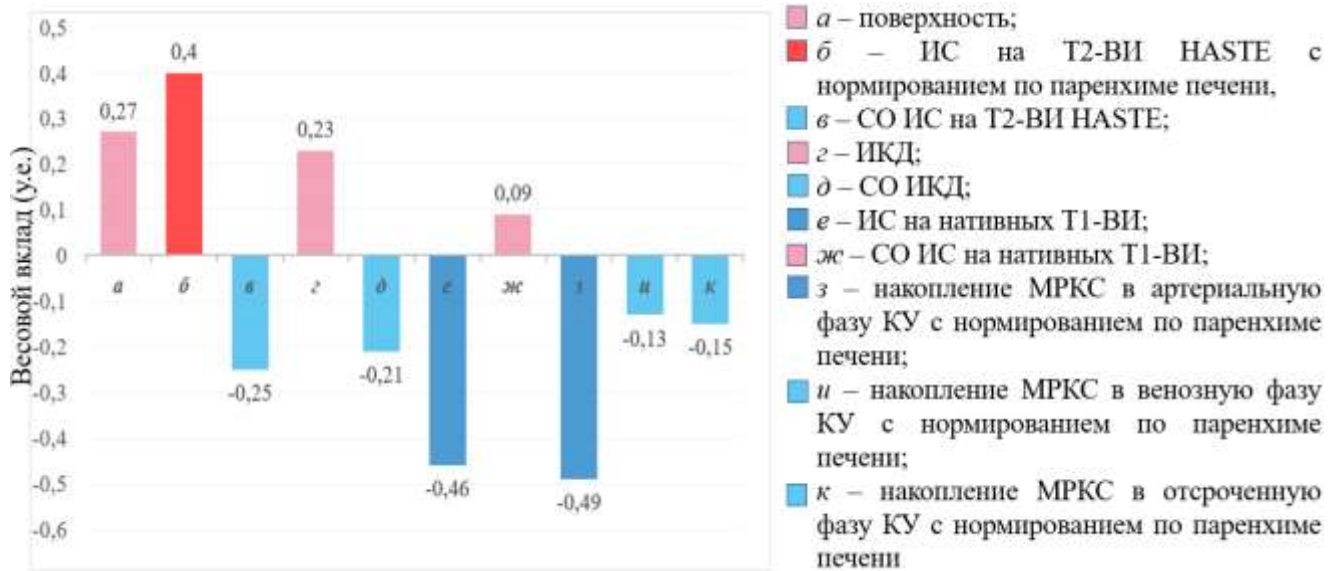


Рисунок 23 – Весовые вклады (F) регрессионного анализа факторов по критерию «степень злокачественности»

На основе полученной функции была создана анкета, с помощью которой можно автоматически рассчитать степени злокачественности метастазов НЭО после введения необходимых МРТ-характеристик (рисунок 24).

Поверхность очага (ровная/бугристая)	бугристая	
ИС на T2-ВИ НАСТЕ с нормированием по паренхиме		2,14
СИ ИС на T2-ВИ НАСТЕ		18,4
Значение ИКД		626
СО ИКД		48,9
ИС на нативных T1-ВИ		175,2
СО ИС на нативных T1-ВИ		4,7
Накопление МРКС в артериальную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени		0,69

ПРОГНОЗ	
критерий	
Локализация	2,16
Степень злокачественности	2,66

настройка

Рисунок 24 – Интерфейс программы прогнозирования степени злокачественности метастазов НЭО

Точность полученной модели в выявлении НЭО G1 при пороговом значении 1,892 составила 73,4 %, чувствительность – 69,6 %, специфичность – 74,8 %, ППЦ (положительная прогностическая ценность) – 50,8 %, ОПЦ (отрицательная прогностическая ценность) – 86,8 %. Точность полученной модели в выявлении НЭО G3 при пороговом значении 2,028 составила 68 %, чувствительность – 75,6 %, специфичность – 65,6 %, ППЦ – 41,3 %, ОПЦ – 89,4 %. При прогностическом значении менее 1,75 метастазы со степенью злокачественности G3 не выявлялись (рисунок 25).

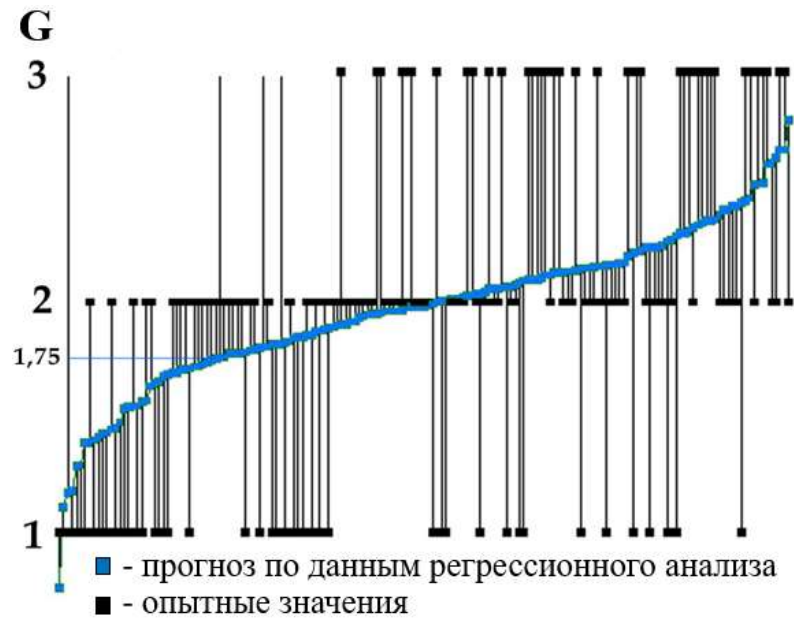


Рисунок 25 – График прогноза степени злокачественности НЭО по данным регрессионного в сравнении с опытными значениями

Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) в обоих случаях составила 0,743, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок (рисунок 26).

А.

Б.

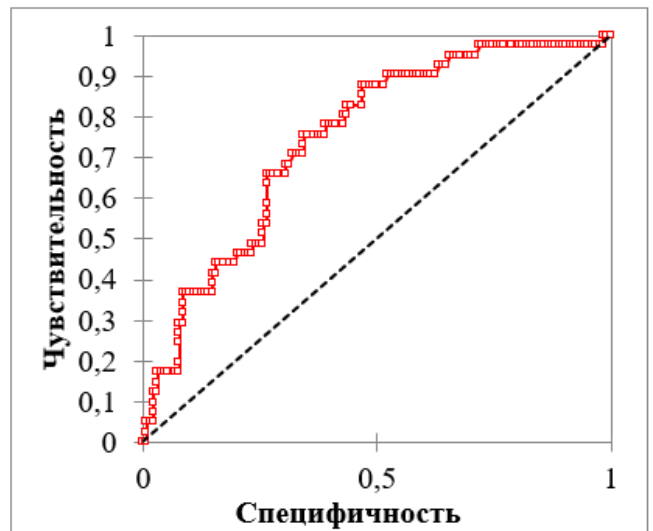
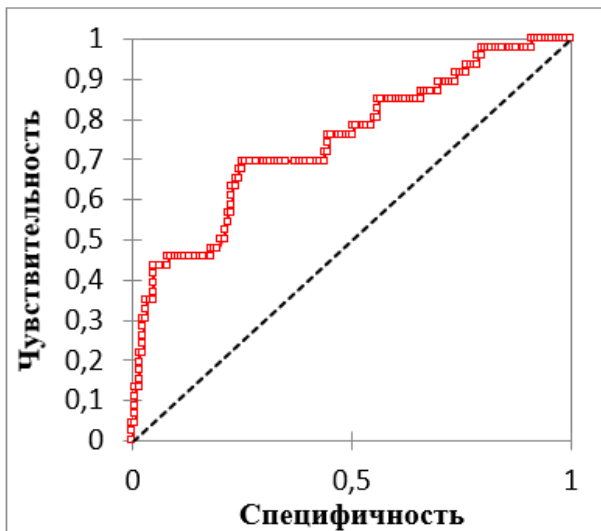


Рисунок 26 – ROC-кривые прогностической модели, полученной методом регрессионно-факторного анализа, для выявления метастазов НЭО: А. – со степенью злокачественности G1; Б. – со степенью злокачественности G3.

3.3. Возможности определения локализации первичной нейроэндокринной опухоли по МРТ-характеристикам метастазов в печени

3.3.1. Анализ нативных МР-последовательностей

Значимых различий в группах с разной локализацией первичной НЭО по количеству очагов, их минимальным и максимальным размерам, проценту поражения паренхимы печени, максимальному диаметру аваскулярных зон, форме очагов, их поверхности и контурам не было выявлено.

Результаты работы показали, что солидный компонент метастазов с локализацией первичной НЭО в ПЖ имел более низкую ИС на T2-ВИ HASTE FS по сравнению с метастазами НЭО ЖКТ, $p = 0,00299$ (рисунок 27). Существенных различий между остальными количественными характеристиками T2-ВИ не отмечалось.

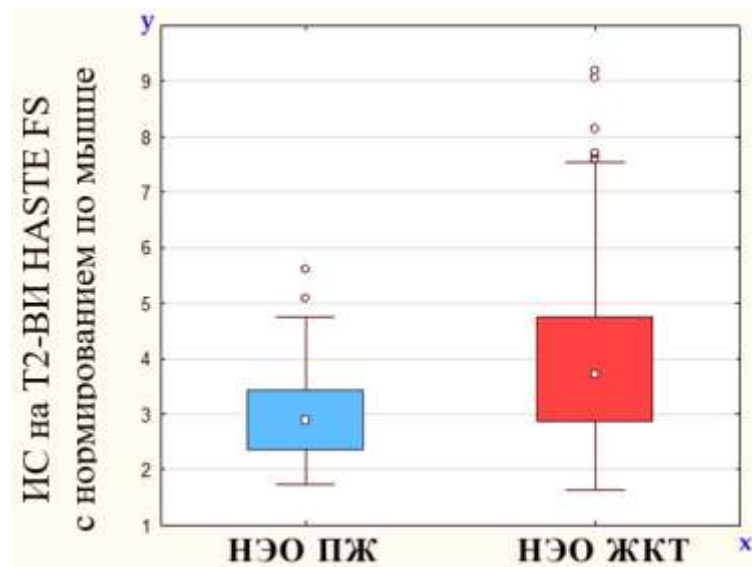


Рисунок 27 – Диаграмма значений ИС с нормированием по мышце на T2-ВИ HASTE FS в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Значение ИКД было выше в группе с метастазами из ПЖ, $p = 0,01024$ (рисунок 28). Существенных различий СО ИКД между группами не выявлено.

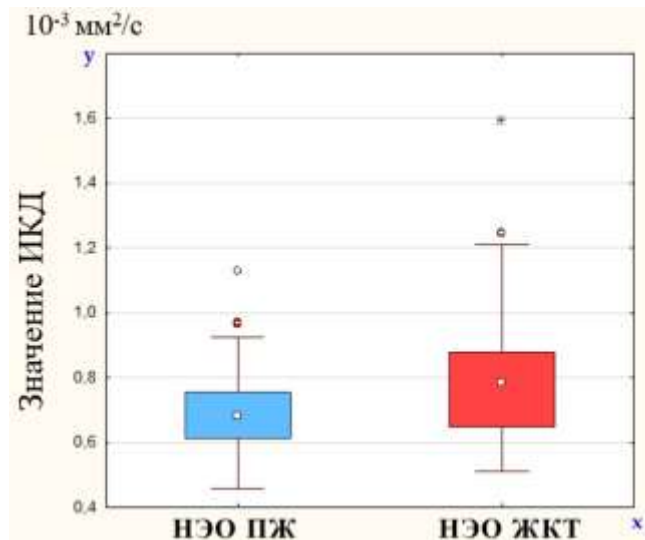


Рисунок 28 – Диаграмма значений ИКД в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Характеристики метастазов НЭО на SWI не отличались в группах с разной локализацией первичного очага.

На T1-ВИ печёночные метастазы НЭО ПЖ имели более низкую ИС с нормированием по паренхиме в сравнении с НЭО ЖКТ, $p = 0,00018$ (рисунок 29), однако сравнение ИС без и с нормированием по мышце не показало различий между группами.

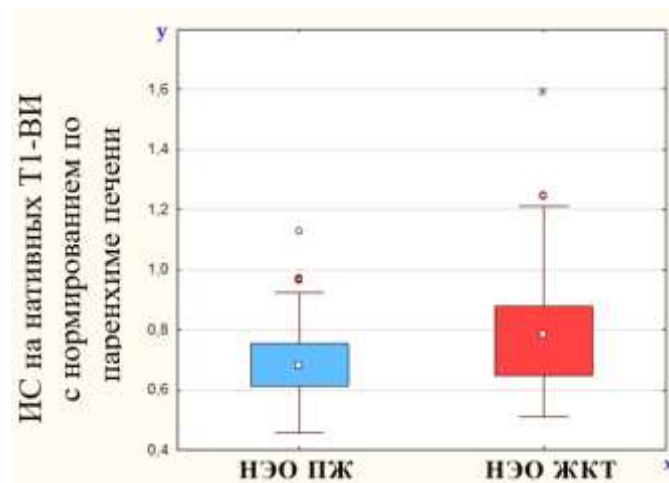


Рисунок 29 – Диаграмма значений ИС на нативных T1-ВИ с нормированием по паренхиме печени в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

Более подробные данные количественных характеристик МР-сигнала солидного компонента метастазов на нативных МР-последовательностях, значимо различающиеся в группах с различной локализацией первичной НЭО, представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Данные количественных характеристик МР-сигнала солидного компонента метастазов на нативных МР-последовательностях, значимо различающиеся в группах с различной локализацией первичной НЭО

Показатель	Нормирование	Различие в группах (p)	Локализация НЭО	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	СО
ИС на T2-ВИ HASTE FS	По мышце	0,00299	ПЖ	2,9	1,74	5,62	1,1
			ЖКТ	3,71	1,63	9,21	1,94
Значение ИКД	Нет	0,01024	ПЖ	1036	551	2293	402
			ЖКТ	846	465	2745	429
ИС на нативных T1-ВИ	По печени	0,00018	ПЖ	0,7	0,46	1,13	0,12
			ЖКТ	0,79	0,51	1,59	0,19

3.3.2. Анализ постконтрастных T1-взвешенных изображений

При анализе постконтрастных T1-ВИ в артериальную фазу КУ были выявлены более высокая ИС и более активное накопление МРКС с нормированием по паренхиме в группе с НЭО ПЖ по сравнению с НЭО ЖКТ, $p = 0,02936$, $p = 0,00018$ соответственно (рисунок 30). Накопление МРКС без и с нормированием по мышце существенно не различалось в группах.

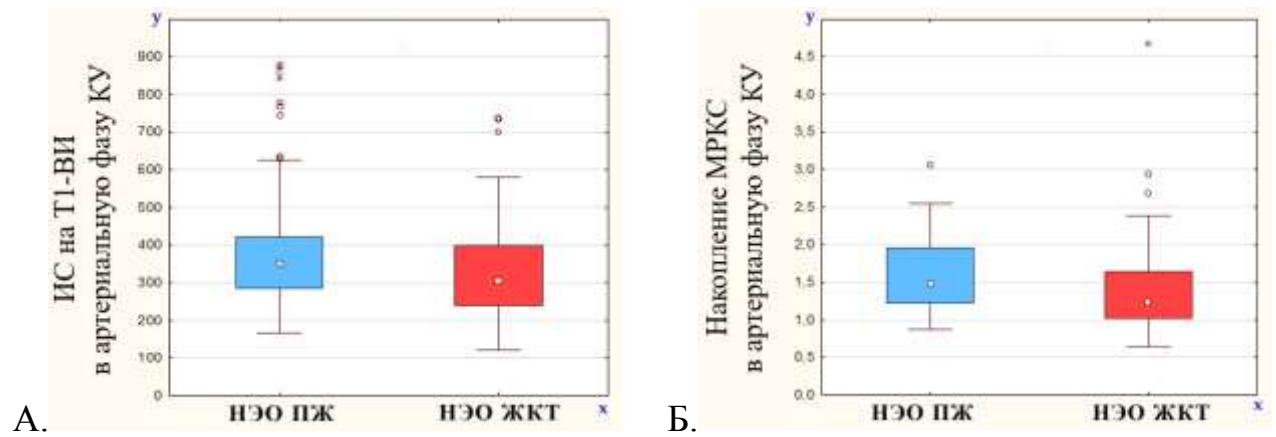


Рисунок 30 – Диаграммы значений ИС (А) и накопления МРКС (Б) на T1-ВИ в артериальную фазу КУ в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

В группе НЭО ПЖ были выявлены более высокая ИС солидного компонента печёночных метастазов, накопления им МРКС без и с нормированием по паренхиме в венозную фазу КУ по сравнению с группой НЭО ЖКТ, $p = 0,0004$, $p = 0,00263$, $p = 0,000002$, $p = 0,00602$, соответственно (рисунки 31, 32).

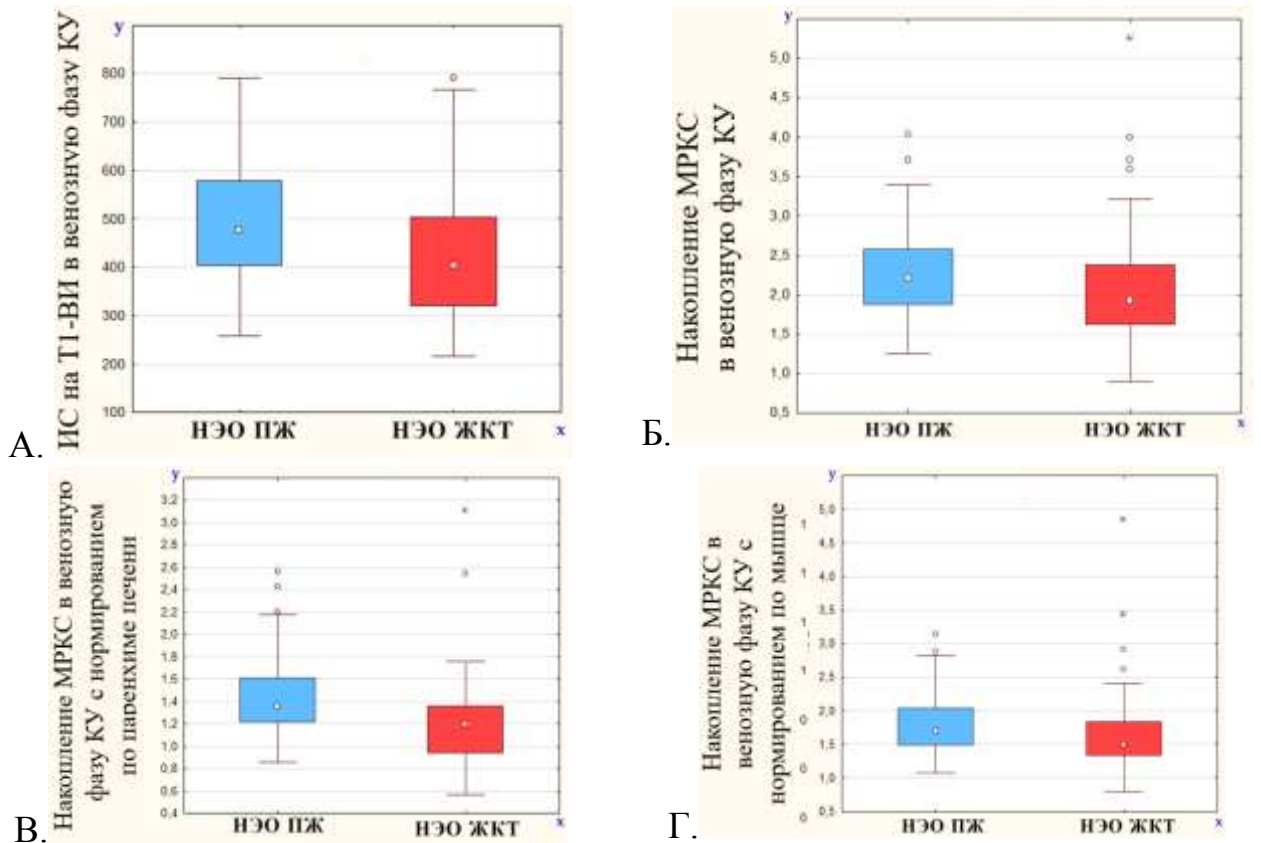


Рисунок 31 – Диаграммы значений ИС (А) и накопления МРКС без нормирования (Б), а также с нормированием по паренхиме печени (В) и мышце (Г) на T1-ВИ в венозную фазу КУ в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

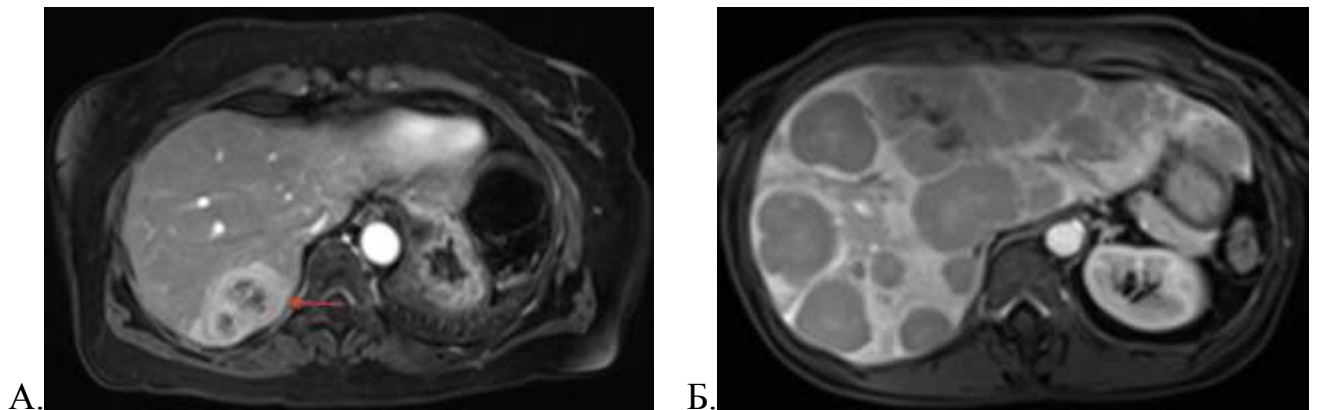


Рисунок 32 – МРТ органов брюшной полости в венозную фазу КУ в аксиальной проекции: А – метастазы НЭО ПЖ; Б. – метастазы НЭО ЖКТ

В отсроченную фазу КУ было выявлено более низкое накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени в группе НЭО ПЖ по сравнению с НЭО

ЖКТ, $p = 0,00022$, однако различий между ИС и накоплением МРКС без и с нормированием по мышце не отмечалось. Также в группе НЭО ПЖ отмечалось более активное вымывание МРКС, $p = 0,0057$.

Более подробные данные количественных характеристик МР-сигнала солидного компонента метастазов на постконтрастных Т1-ВИ, значимо различающиеся в группах с различной локализацией первичной НЭО, представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Количественные характеристики МР-сигнала солидного компонента метастазов на постконтрастных Т1-ВИ, значимо различающиеся в группах с различной локализацией первичной НЭО

Показатель	Нормирование	p	Локализация НЭО	Медиана	Мин. значение	Макс. значение	СО
Т1-ВИ артериальная фаза КУ							
ИС	Нет	0,02936	ПЖ	351	167	878	161
			ЖКТ	306	121	737	129
Накопление	По печени	0,00018	ПЖ	1,48	0,88	3,07	0,45
			ЖКТ	1,24	0,64	4,68	0,59
Т1-ВИ венозная фаза КУ							
ИС	Нет	0,0004	ПЖ	477	250	790	129
			ЖКТ	405	216	792	132
Накопление	Нет	0,00263	ПЖ	2,22	1,25	4,05	0,55
			ЖКТ	1,93	0,9	5,26	0,69
Накопление	По печени	0,000002	ПЖ	1,37	0,85	2,56	0,34
			ЖКТ	1,2	0,56	3,11	0,38
Накопление	По мышце	0,00602	ПЖ	1,71	1,08	3,14	0,45
			ЖКТ	1,5	0,79	4,85	0,57
Т1-ВИ отсроченная фаза КУ							
Накопление	По печени	0,00022	ПЖ	1,39	0,93	2,21	0,26
			ЖКТ	1,26	0,63	2,26	0,31
Вымывание	Нет	0,0057	ПЖ	0,92	0,42	1,39	0,15
			ЖКТ	0,98	0,55	2,07	0,23

3.3.3. Регрессионный анализ

Регрессионный анализ оценки значимости всех параметров, различавшихся между группами метастазов НЭО ПЖ и ЖКТ (ИС на T2-ВИ HASTE FS с нормированием по мышце, значение ИКД, ИС на нативных T1-ВИ с нормированием по паренхиме печени, ИС и накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени в артериальную фазу КУ, ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме и мышце в венозную фазу КУ, накопление МРКС с нормированием по паренхиме в отсроченную фазу КУ, вымывание МРКС), по качественному критерию «локализация первичной НЭО» позволяет получить весовую функцию высокой адекватности реальной зависимости ($F/F_{кр} = 0,439/1,3$), при $n = 65$ с ошибкой всего 33,8 % от критического значения ошибки по критерию Фишера. Наиболее значимым фактором, характерным для метастазов НЭО ЖКТ в сравнении с НЭО ПЖ, является более низкая ИС в солидной части очага в венозную фазу КУ (рисунок 33).

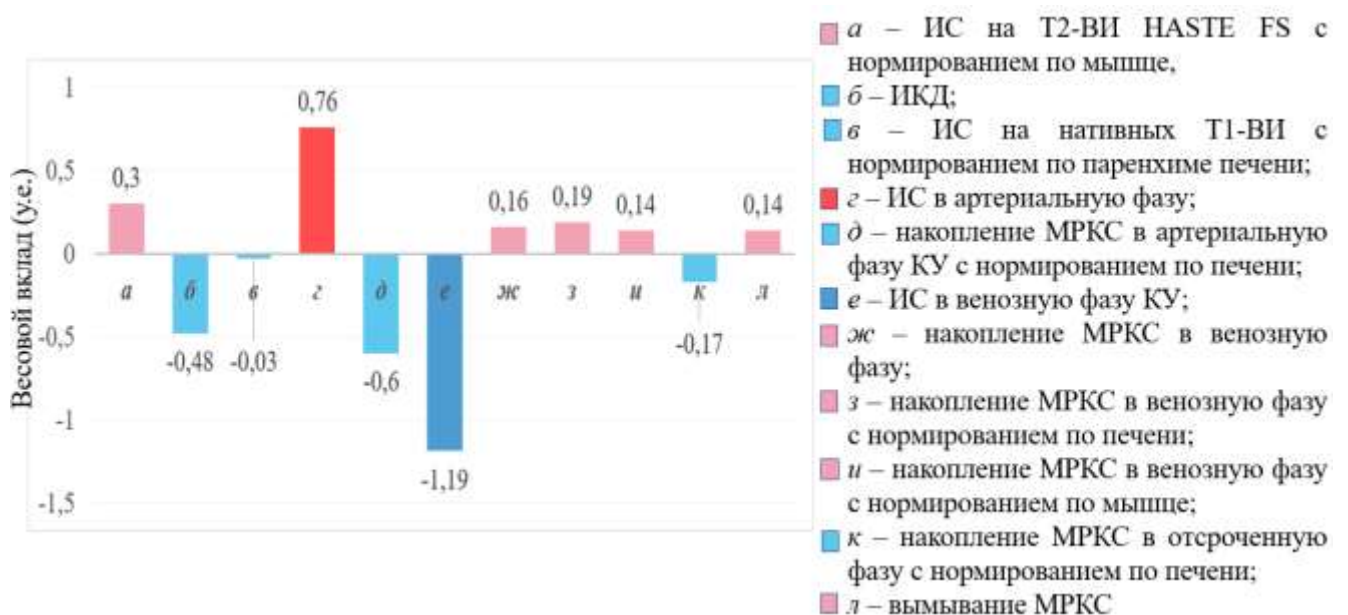


Рисунок 33 – Весовые вклады регрессионного анализа факторов по критерию «локализация первичной НЭО»

На основе полученной функции была создана анкета с помощью которой можно автоматически рассчитать прогноз локализации первичной опухоли после введения необходимых МРТ-характеристик метастазов в печени (рисунок 34).

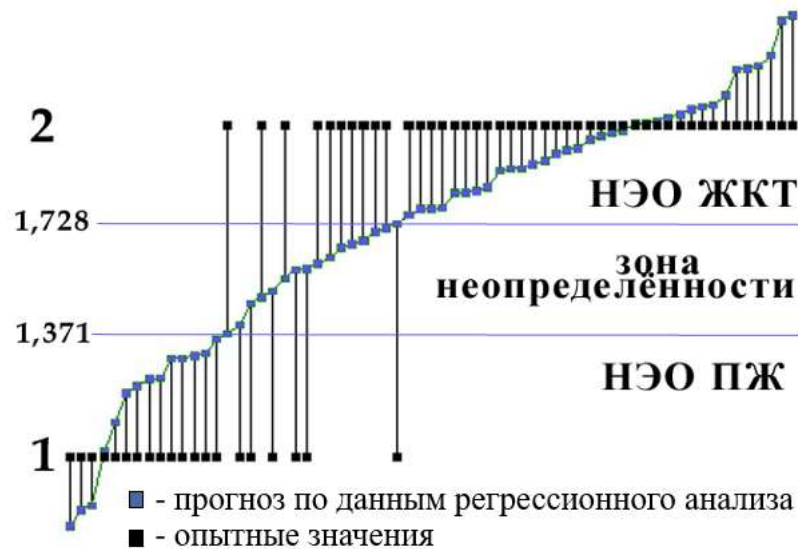


Рисунок 34 – График прогноза локализации первичной НЭО по данным регрессионного анализа в сравнении с её фактической локализацией

Точность полученной модели выявления локализации первичной НЭО в ЖКТ по сравнению с ПЖ по МРТ-признакам метастазов в печени при пороговом значении 1,583 составила 93,8 %, чувствительность – 93,3 %, специфичность – 95 %, ППЦ – 97,7 %, ОПЦ – 86,4 %.

Значение AUC составило 0,978, что соответствует отличному качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок (рисунок 35).

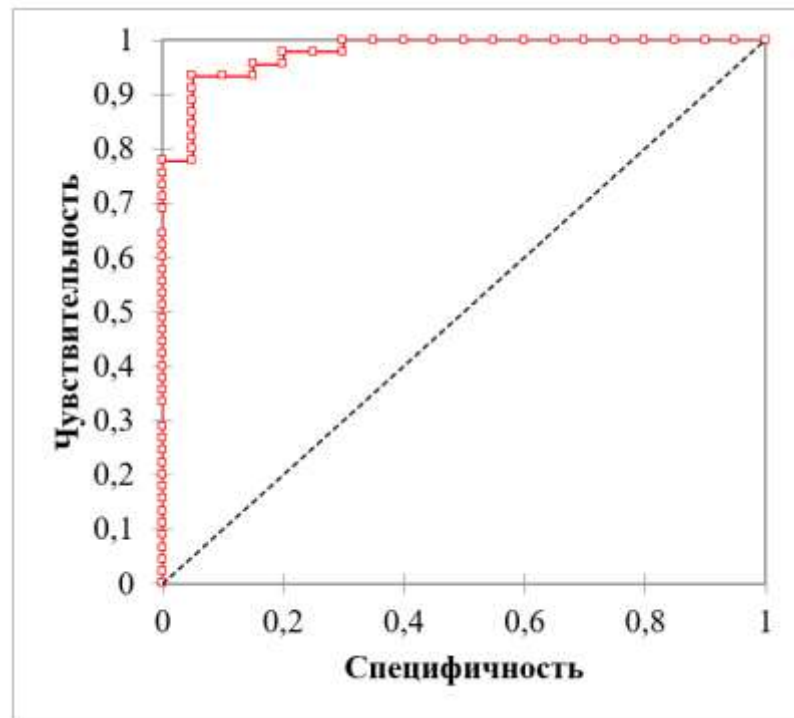


Рисунок 35 – ROC-кривая прогностической модели, полученной методом регрессионно-факторного анализа, в определении локализации первичной НЭО в ЖКТ или в ПЖ по МРТ-характеристикам метастазов в печени

3.4. Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей

3.4.1. Изменения размерных характеристик метастазов после трансартериальной химиоэмболизации

Медиана времени жизни от первой ТАХЭ составила 6 лет 8 месяцев и 20 дней. Кумулятивная выживаемость: 3 месяца – 98 %, 1 год – 85,1 %, 3 года – 70,5 %, 5 лет – 56,9 %, 10 лет – 40,4 %.

При анализе данных МРТ изменения размеров метастазов после ТАХЭ по RECIST 1.1 были классифицированы как прогрессирование заболевания в 4 (6,8 %) наблюдениях, как стабилизация в 54 (88,4 %) наблюдениях и как частичный ответ в 3 (4,9 %) наблюдениях. Случаев полного ответа не отмечалось. Статистически достоверных различий времени до прогрессирования между группами стабилизации и частичного ответа не выявлено.

При сравнении сумм максимальных диаметров в аксиальной плоскости двух наиболее крупных целевых очагов (в соответствии с RECIST 1.1) выявлялось их статистически достоверное уменьшение после ТАХЭ, $p = 0,0002$, $n = 61$, медиана изменений -6 % (рисунки 36, 37). Данная зависимость отмечалась при первых интервенционных вмешательствах у пациентов, $p = 0,001374$, но была статистически не значима при повторных.

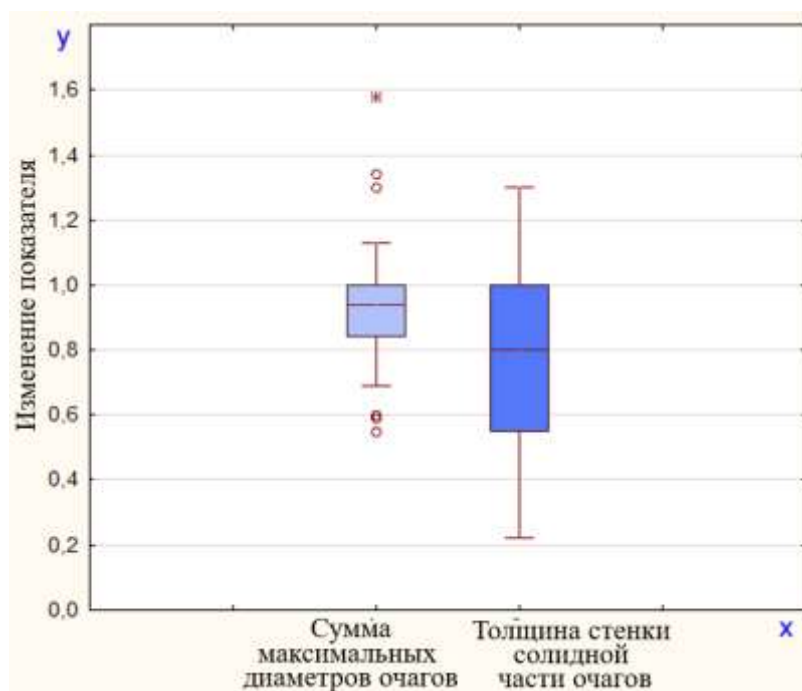


Рисунок 36 – Изменение суммы максимальных диаметров и толщины стенки солидной части целевых очагов после ТАХЭ (отношение значения после ТАХЭ к значению до ТАХЭ)

Статистически достоверных изменений размеров аваскулярных зон после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии $p = 0,00002$, $n = 35$, медиана изменений -25 % (рисунки 36, 37), как для первых, , так и для повторных, , интервенционных вмешательств, $p = 0,0037$ и $p = 0,00161$, соответственно.

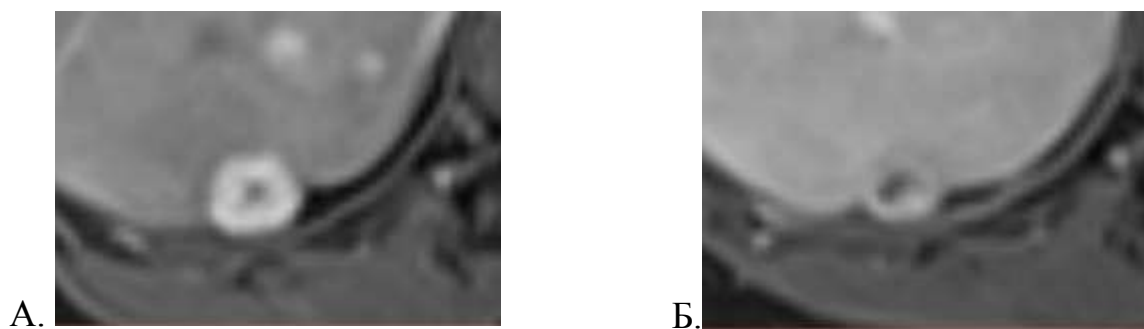


Рисунок 37 – Изменение толщины солидной части метастазов по периферии зоны некроза (Т1-ВИ в венозную фазу КУ): А. – до ТАХЭ; Б. – после ТАХЭ

3.4.2. Изменения на нативных МР-последовательностях после трансартериальной химиоэмболизации

На Т2-ВИ HASTE отмечалось снижение ИС с нормированием по паренхиме печени после ТАХЭ, $p = 0,0453$, $n = 54$. Данная закономерность проявлялась при первых ТАХЭ, $p = 0,00724$, но не отмечалась при повторных ТАХЭ, а также при разделении на группы в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани. Изменения ИС с нормированием по паренхиме печени после ТАХЭ на Т2-ВИ HASTE имели умеренную прямую корреляцию с изменением толщины солидной стенки метастаза, коэффициент корреляции = 0,3575 (рисунок 38).

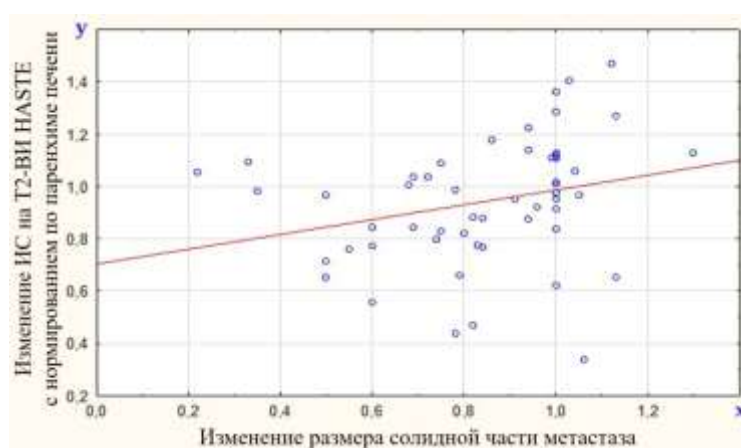


Рисунок 38 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению ИС на Т2-ВИ HASTE с нормированием по паренхиме печени в солидной части очагов после ТАХЭ

Изменений ИС с нормированием по мышце на Т2-ВИ HASTE не выявлено.

Снижение ИС с нормированием по паренхиме печени на T2-ВИ HASTE FS было отмечено только в группе со степенью злокачественности G3, $p = 0,04252$, $n = 7$, однако число случаев в данной выборке было крайне малым. Оценка ИС с нормированием по мышце показала её достоверное снижение после TAXЭ, $p = 0,03153$, $n = 45$, что не отмечалось при разделении на группы в зависимости от первых/повторных TAXЭ и степени злокачественности опухолевой ткани.

Снижение ИС с нормированием по мышце на T2-ВИ BLADE было выявлено только в группе со степенью злокачественности G2, $p = 0,03294$, ИС с нормированием по паренхиме не изменялась. Изменения ИС с нормированием по паренхиме печени после TAXЭ на T2-ВИ BLADE имели слабую прямую корреляцию с изменением толщины солидной стенки метастаза, коэффициент корреляции = 0,2958 (рисунок 39).

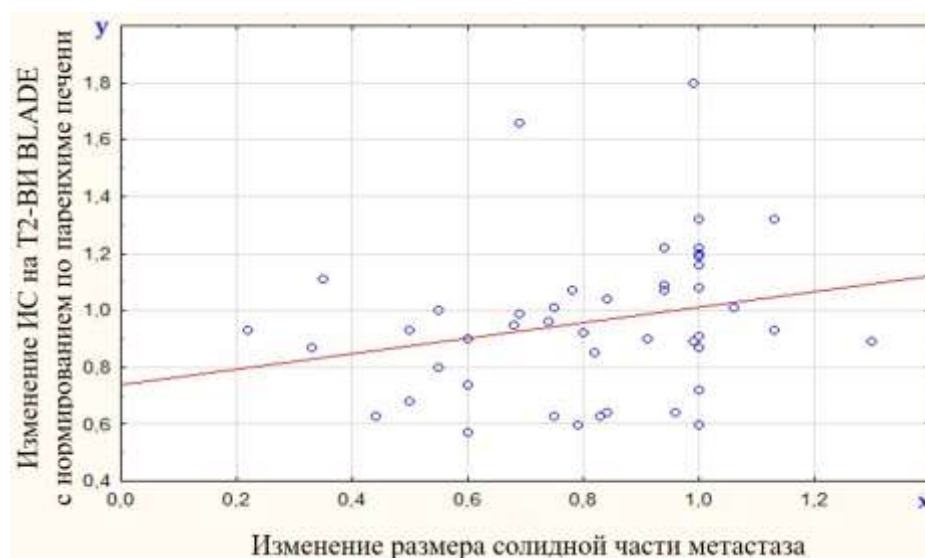


Рисунок 39 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению ИС на T2-ВИ BLADE с нормированием по паренхиме печени в солидной части очагов после TAXЭ

ИС на T2-ВИ BLADE FS с нормированием по паренхиме печени уменьшалась после TAXЭ, $p = 0,02604$, $n = 48$ (рисунок 40 А), что подтверждалось в группе первых TAXЭ, $p = 0,01427$, (рисунок 40 Б) и в группе со степенью злокачественности опухолевой ткани G3, $p = 0,01172$.

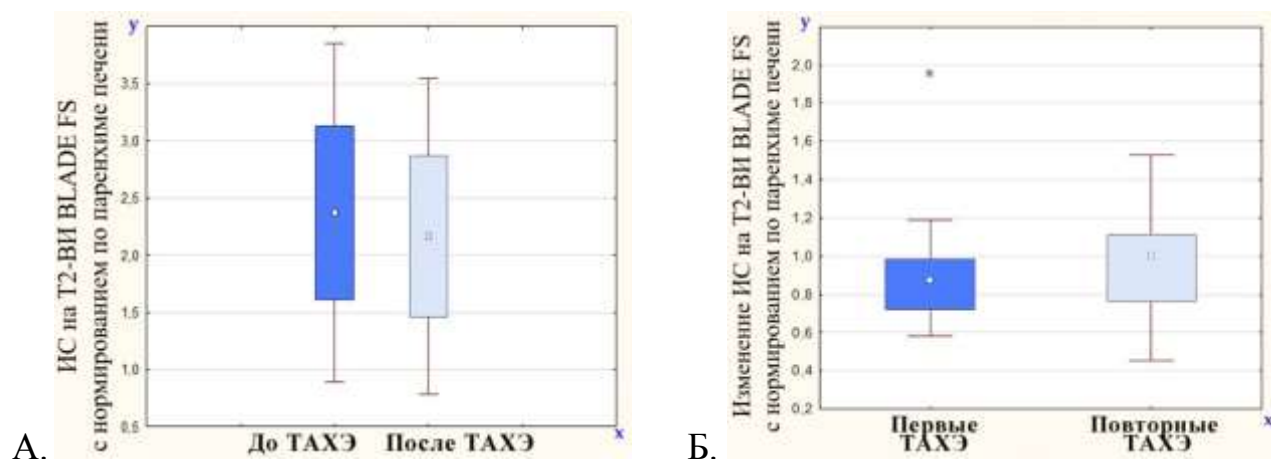


Рисунок 40 – Диаграммы значения ИС на T2-ВИ BLADE FS с нормированием по паренхиме печени в солидной части метастазов НЭО до и после ТАХЭ (А), а также её изменения после ТАХЭ в зависимости от типа интервенционного вмешательства (Б)

При оценке ИС на T2-ВИ BLADE FS с нормированием по мышце было выявлено её уменьшение после ТАХЭ, $p = 0,03734$, $n = 48$, что также отмечалось при первых интервенционных вмешательствах, $p = 0,02081$, но не было выявлено при повторных ТАХЭ и при разделении на группы в соответствии со степенью злокачественности опухолевой ткани. Определялась обратная корреляция изменения СО ИС с нормированием как по паренхиме так и по мышце на T2-ВИ BLADE FS с изменением толщины солидной стенки метастазов НЭО, коэффициенты корреляции = $-0,307$, умеренная (рисунок 41 А) и $-0,291$, слабая (рисунок 41 Б), соответственно.

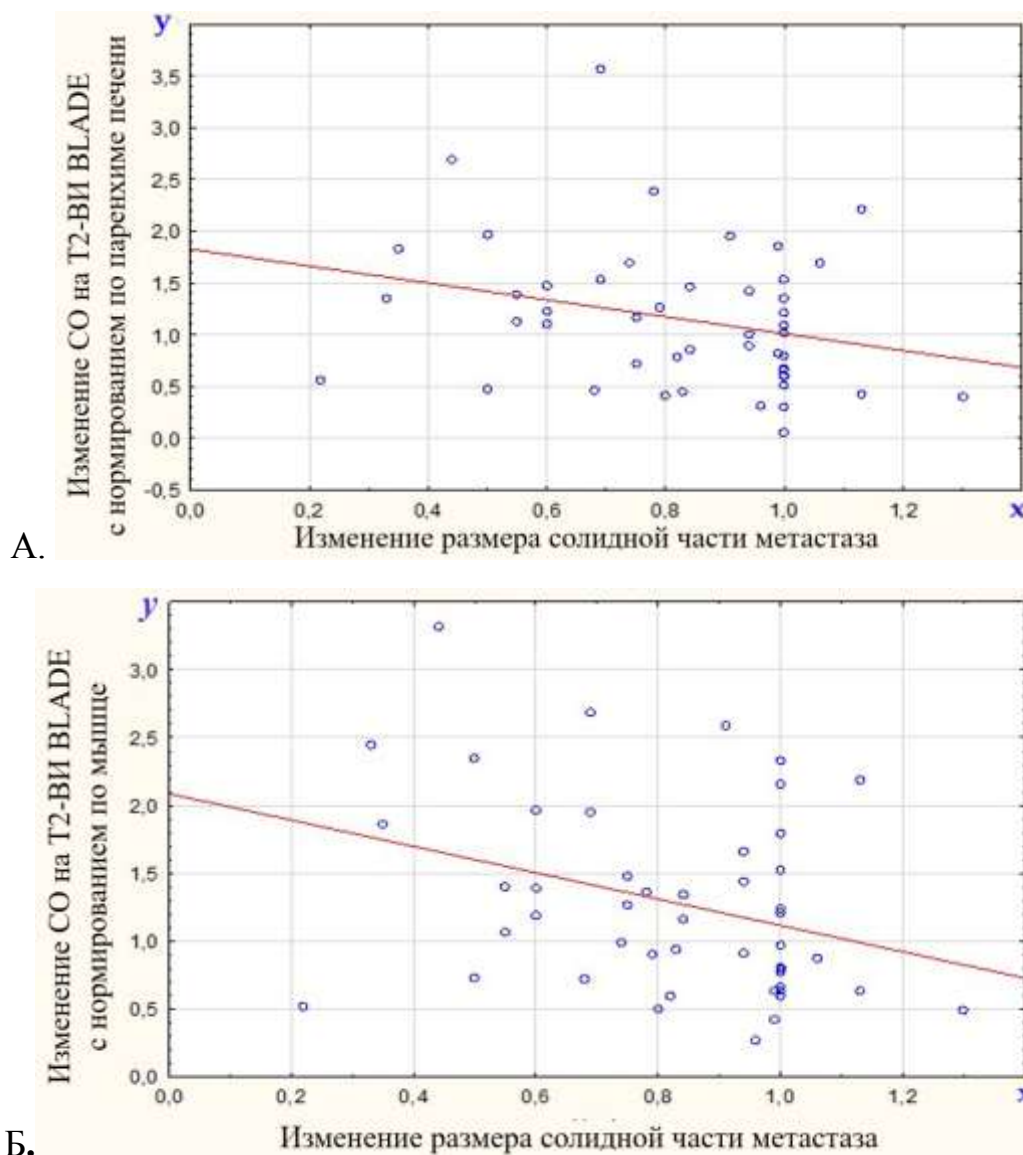


Рисунок 41 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению СО ИС на Т2-ВИ BLADE FS с нормированием по паренхиме печени (А) и мышце (Б) в солидной части очагов после ТАХЭ

Достоверных изменений СО ИС на всех Т2-ВИ, а также ИС и СО ИС на нативных Т1-ВИ не выявлено.

3.4.3. Изменение значения измеряемого коэффициента диффузии после трансартериальной химиоэмболизации

Выявлено достоверное повышение ИКД в солидной части целевых очагов после ТАХЭ, $p = 0,00166$, $n = 47$, медиана изменений 17 % (рисунки 42, 44 А).

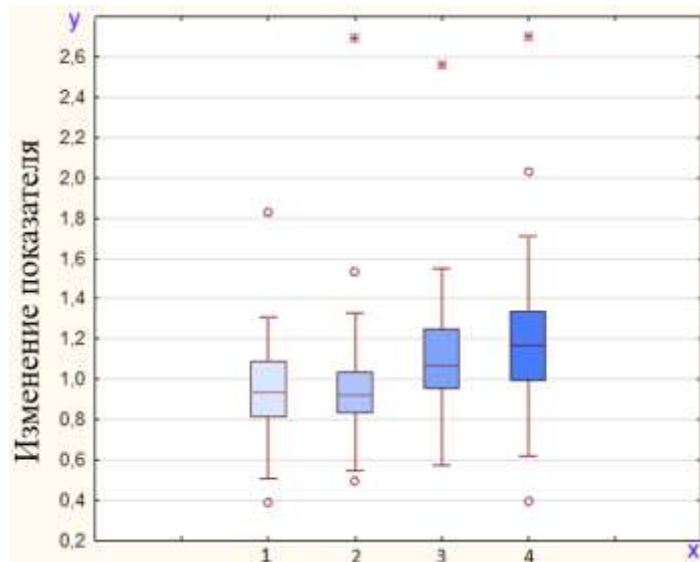


Рисунок 42 – Диаграммы изменений после ТАХЭ степени накопления МРКС в артериальную (ось x, 1) и венозную (ось x, 2) фазы КУ с нормированием по неизменённой паренхиме печени, вымывания МРКС (ось x, 3) и значения ИКД (ось x, 4) в солидной части метастазов НЭО

Данная зависимость не выявлялась в группе первых ТАХЭ и у пациентов с НЭО G2 и G3, но была выражена в группе повторных, $p = 0,00084$, $n = 24$ (рисунок 43 А) интервенционных вмешательств и у пациентов с НЭО G1, $p = 0,00002$, $n = 23$ (рисунок 43 Б).

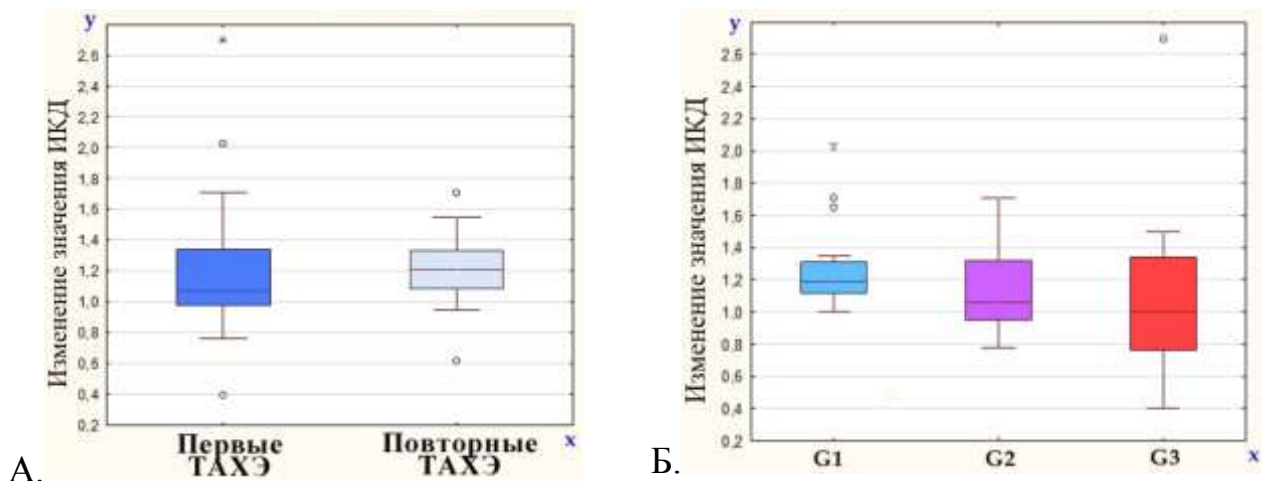


Рисунок 43 – Диаграммы изменений значения ИКД в солидной части метастазов НЭО после ТАХЭ в зависимости от: А – типа вмешательства; Б. – степени злокачественности опухолевой ткани

Изменения ИКД были более выражены в случаях уменьшения толщины солидной стенки опухоли более 30 %, медиана изменений 49 % и 7 %, соответственно (рисунок 44 Б).

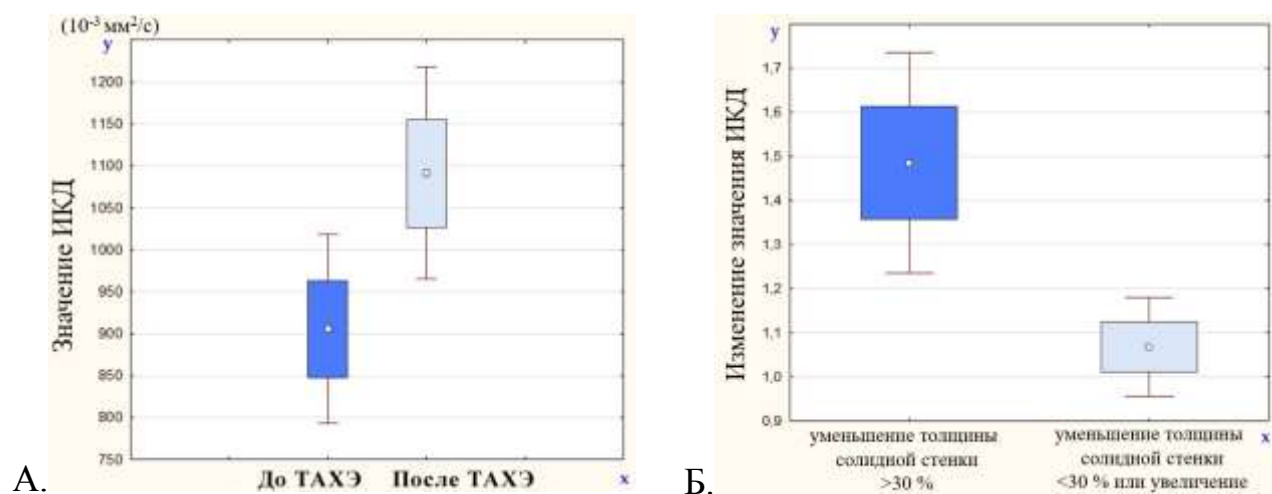


Рисунок 44 – Диаграммы значений ИКД в солидной части метастазов НЭО до и после ТАХЭ (А), а также их изменений после ТАХЭ в зависимости от изменения толщины солидной стенки после ТАХЭ (Б)

Динамика ИКД имеет умеренную прямую корреляцию с временем до прогрессирования (в группе больных, у которых зафиксировано прогрессирование, $n = 22$) коэффициент корреляции = 0,439, и заметную обратную корреляцию с изменением размеров солидной части метастазов, $n = 47$, коэффициент корреляции = -0,514 (рисунок 45).

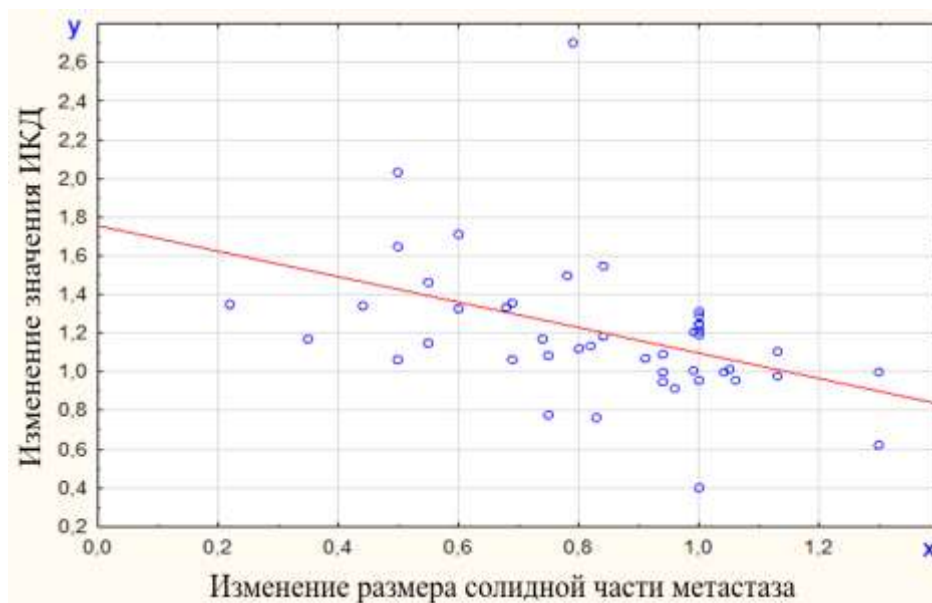


Рисунок 45 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению значения ИКД в солидной части очагов после ТАХЭ

Клинический пример. Пациентке Е., 53 лет, страдающей адренокортикотропной гормон–продуцирующей НЭО головки ПЖ с метастатическим поражением печени (рисунок 46 А), проведена ТАХЭ печени с выраженным положительным клиническим и лабораторным ответом (снижение уровня АКТГ и кортизола в крови) (рисунок 46 З). При этом по данным МРТ через 1 месяц после интервенционного вмешательства отмечалось некоторое увеличение диаметра таргетного очага (рисунок 46 А, Г). В то же время имело место выраженное уменьшение ИС опухолевой ткани на ДВИ при $b = 800$ (рисунки 46 Б, Г) и повышение ИКД (рисунок 46 В, Е). Через 4 месяца после процедуры клиничко-биохимический ответ сохранялся, а на МР-изображениях целевые очаги практически перестали определяться (рисунок 46 Ж). Таким образом, в данном примере изменение ИКД оказалось более ранним показателем эффективности ТАХЭ, чем размеры метастаза.

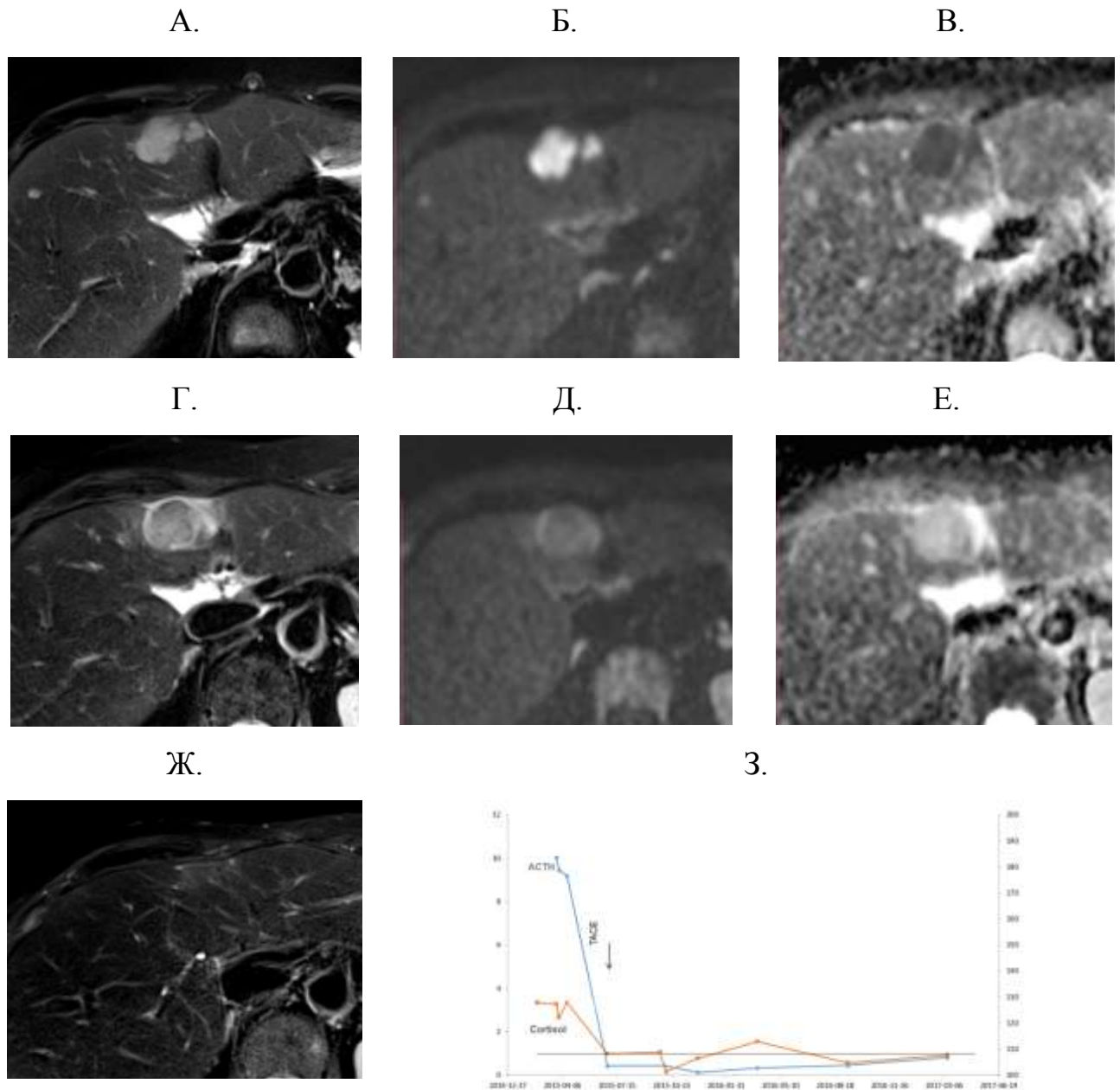


Рисунок 46 – МРТ- и лабораторная оценка эффекта ТАХЭ у пациентки с АКТГ-продуцирующими метастазами НЭО головки ПЖ в печени. МРТ до ТАХЭ: А. – Т2 BLADE FS; Б – ДВИ (b = 800); В – ИКД-карта; МРТ через 1 месяц после ТАХЭ: Г – Т2 BLADE FS; Д – ДВИ (b = 800); Е – ИКД-карта; Ж – МРТ через 4 месяца после ТАХЭ (Т2 BLADE FS): З – график изменения уровня АКТГ и кортизола в крови

СО ИКД в солидной части очагов также статистически достоверно возросло после ТАХЭ, $p = 0,0059$, $n = 47$, медиана изменений 27 % (рисунок 47).

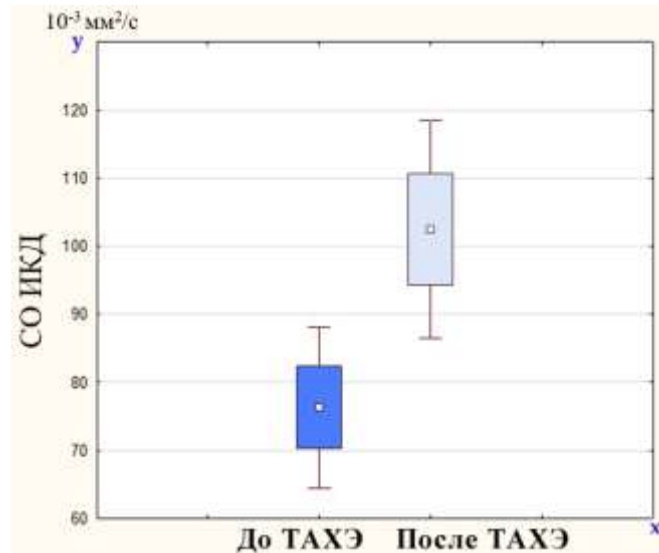


Рисунок 47 – Диаграмма значений СО ИКД в солидной части метастазов НЭО до и после ТАХЭ

Данная зависимость не выявлялась в группе повторных ТАХЭ и у пациентов с НЭО G2 и G3, но была выражена в группе первых, $p = 0,01892$ (рисунок 48 А) интервенционных вмешательств и у пациентов с НЭО G1, $p = 0,00002$, (рисунок 48 Б).

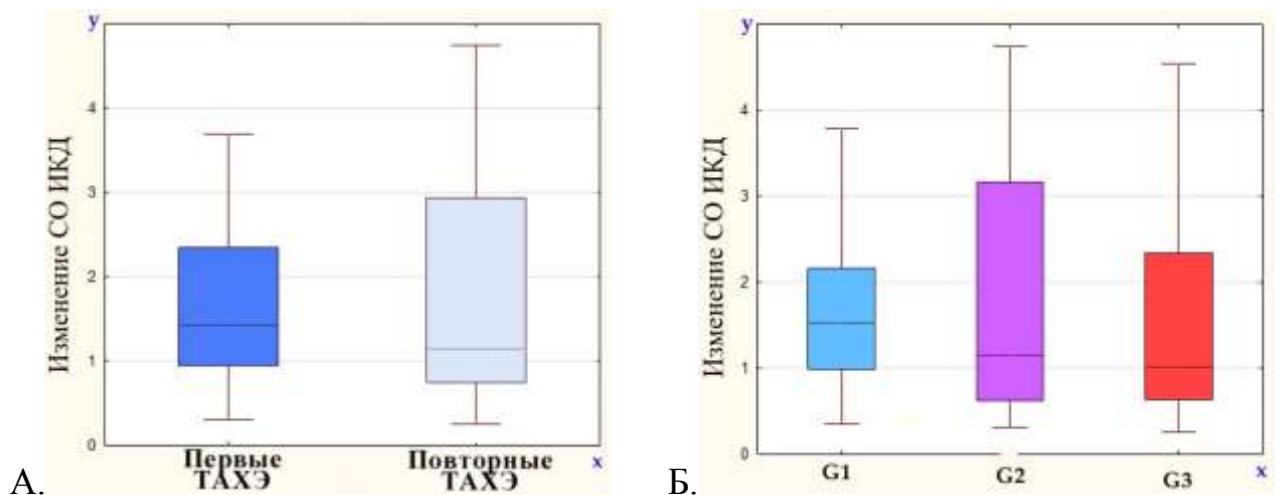


Рисунок 48 – Диаграммы изменений СО ИКД в солидной части метастазов НЭО после ТАХЭ в зависимости от: А. – типа вмешательства; Б. – степени злокачественности опухолевой ткани

Выявлена заметная обратная корреляция между динамикой этого показателя и изменением размеров солидной части метастазов, $n = 47$, коэффициент корреляции = $-0,521$ (рисунок 49).

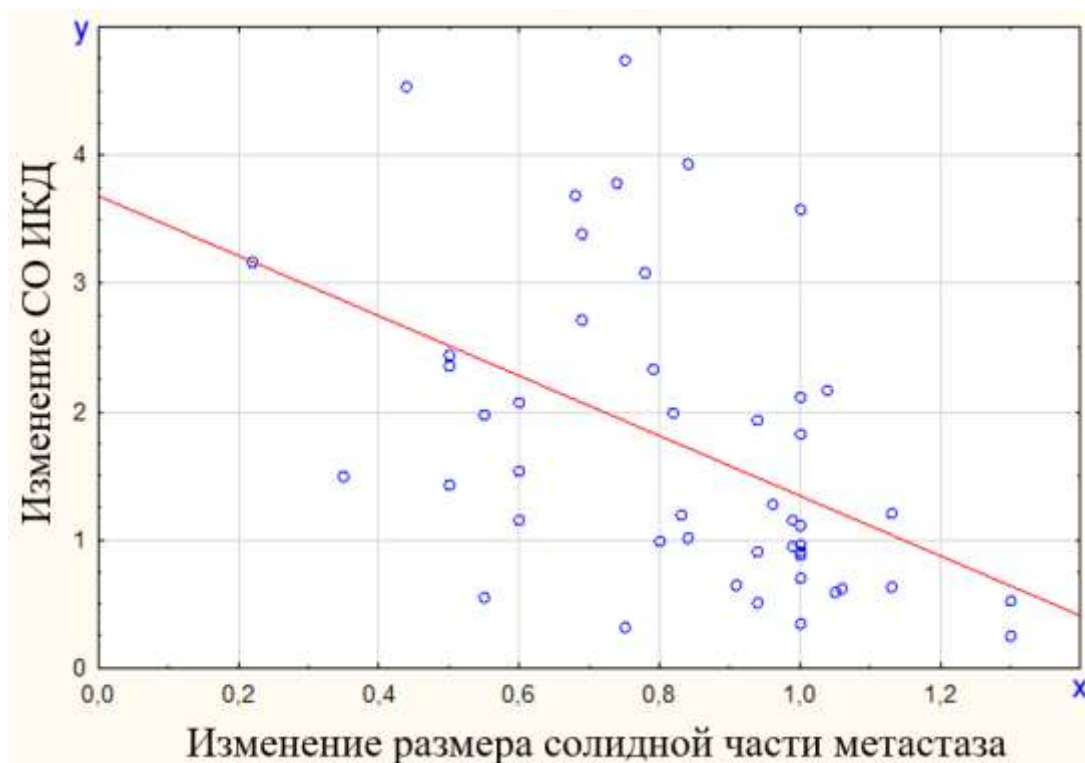


Рисунок 49 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению СО ИКД в солидной части очагов после ТАХЭ

Увеличение СО ИКД после ТАХЭ в солидной части таргетных очагов более 50 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания, $n = 47$, $p = 0,009$ (рисунок 50).

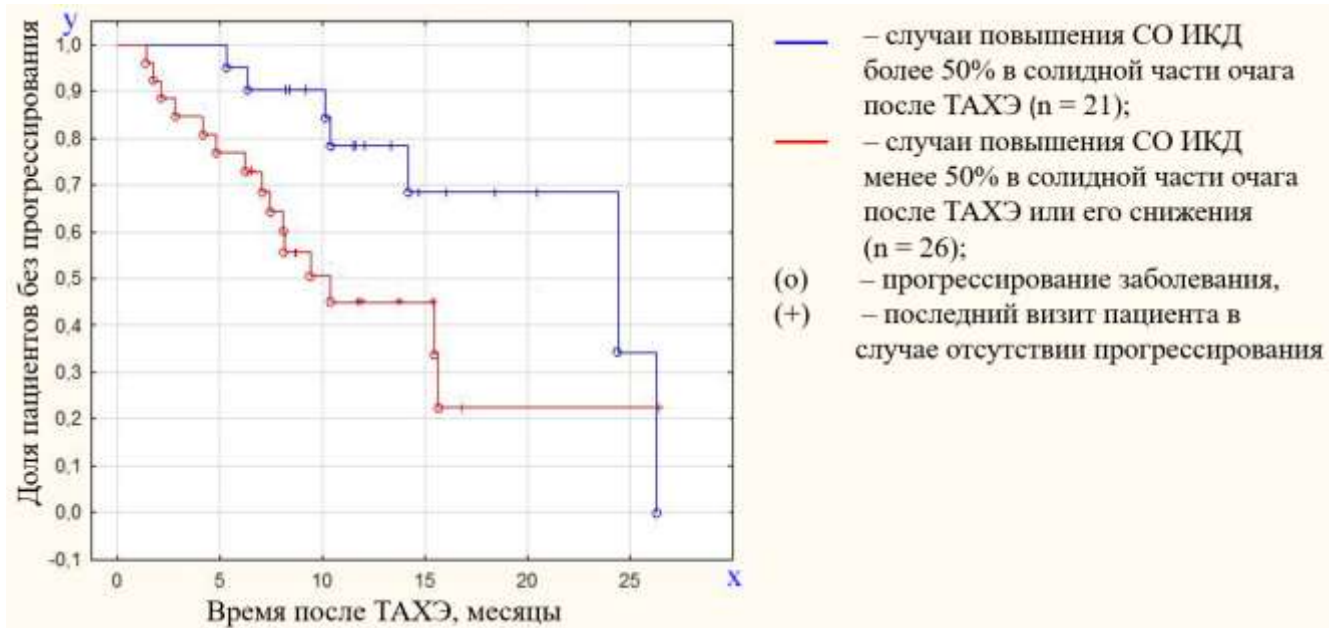


Рисунок 50 – Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана – Мейера в зависимости от изменения СО ИКД после ТАХЭ

3.4.4. Изменения на постконтрастных T1-взвешенных изображениях после трансартериальной химиоэмболизации

Выявлено достоверное снижение накопления МРКС опухолевой тканью в артериальную фазу КУ с нормированием как по паренхиме печени, так и по мышце ($p = 0,01621$, медиана изменений 6,4 %, $p = 0,04321$, медиана изменений 6,3 %, соответственно, $n = 52$), что также отмечалось в группе первых ТАХЭ ($p = 0,00582$ и $p = 0,00416$, соответственно, рисунок 51), но не было выявлено при повторных. При разделении выборки на группы в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани изменения накопления МРКС с нормированием по паренхиме печени отмечались только в группе G2, $p = 0,03085$, и не выявлялись при оценке с нормированием по мышце.

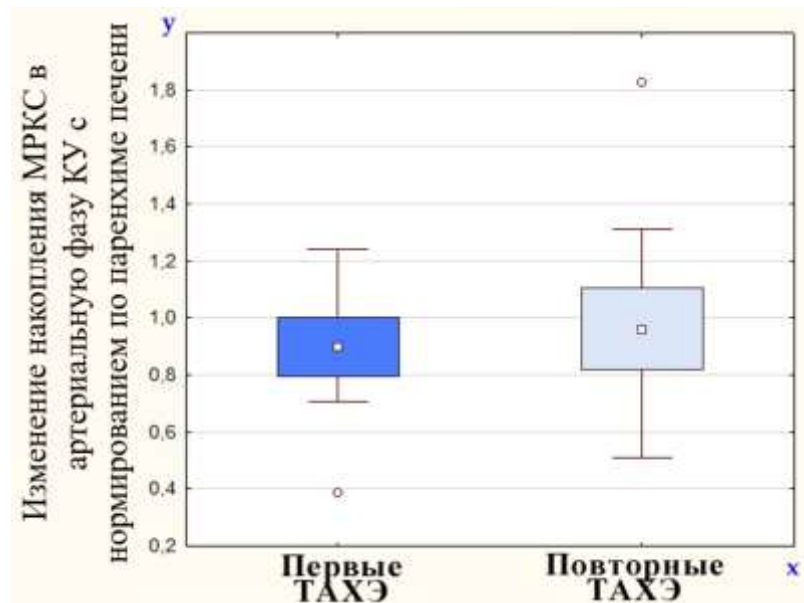


Рисунок 51 – Диаграмма изменения в солидной части метастазов НЭО после ТАХЭ в зависимости от типа вмешательства

Отмечается умеренная прямая корреляция между динамикой накопления МРКС в артериальную фазу КУ, количественно выражающейся в отношении ИС после введения МРКС к ИС на нативных изображениях, с нормированием по паренхиме печени и изменением размеров солидной части метастазов ($n = 52$, коэффициент корреляции = 0,333, рисунок 52).

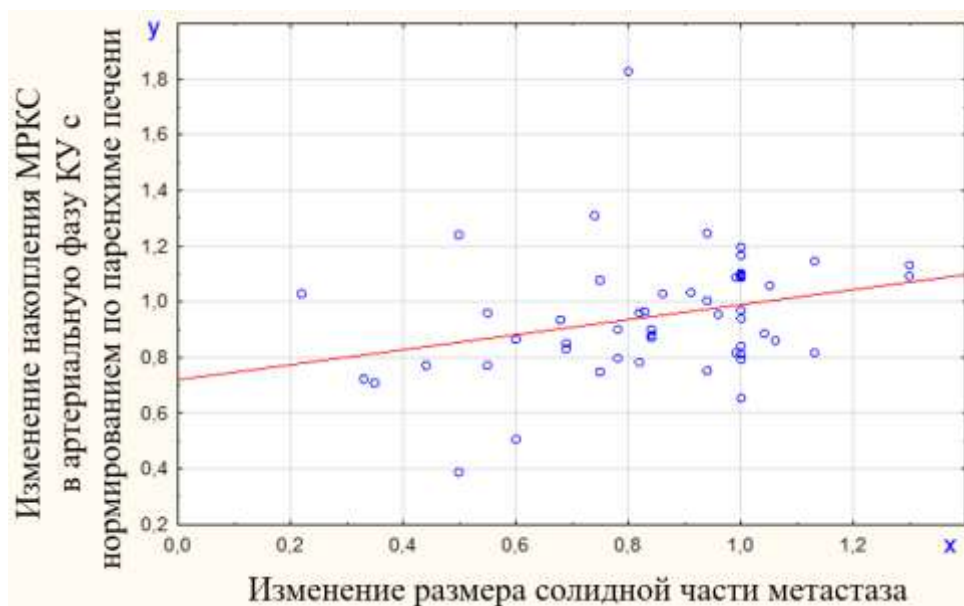


Рисунок 52 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению в солидной части очагов после ТАХЭ

Накопление МРКС в венозную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени и мышце статистически достоверно снижается после ТАХЭ, $n = 54$, $p = 0,00376$, медиана изменений 7,8 %, $p = 0,02381$, медиана изменений 9,1 %, соответственно (рисунки 53, 54). Данная зависимость при нормировании по паренхиме печени подтверждалась в группе повторных ТАХЭ, $p = 0,02667$, и в группе со степенью злокачественности опухолевой ткани G1, $p = 0,03863$, а при нормировании по мышце – в группе первых ТАХЭ, $p = 0,01856$.

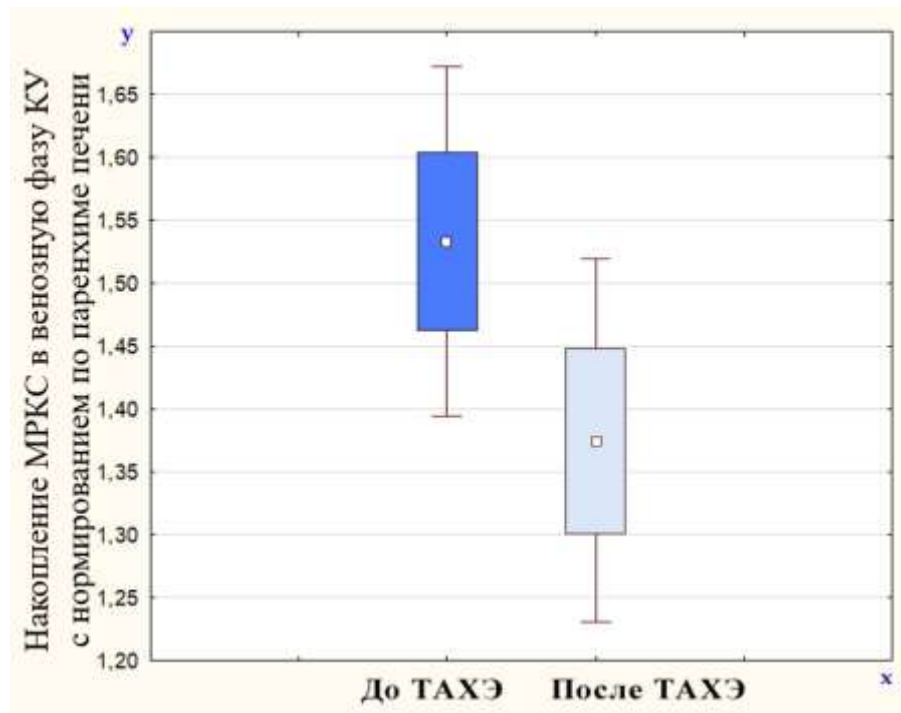


Рисунок 53 – Диаграмма значений в солидном компоненте метастазов НЭО до и после ТАХЭ

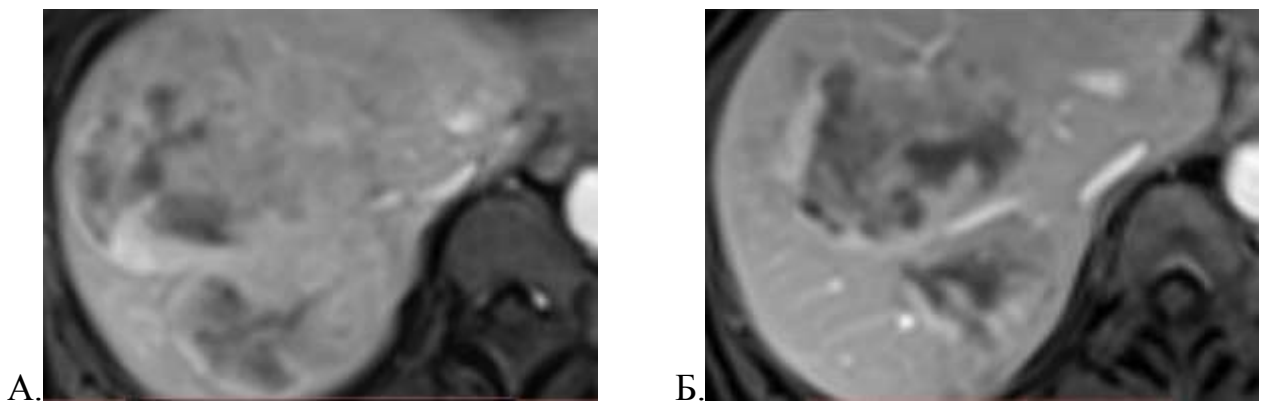


Рисунок 54 – МРТ органов брюшной полости, T1-ВИ в аксиальной проекции пациента с метастазами НЭО в печени: А. – до ТАХЭ; Б. – после ТАХЭ

Уменьшение степени накопления МРКС в венозную фазу КУ более чем на 8,4 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания, $n = 54$, $p = 0,032$ (рисунок 55).

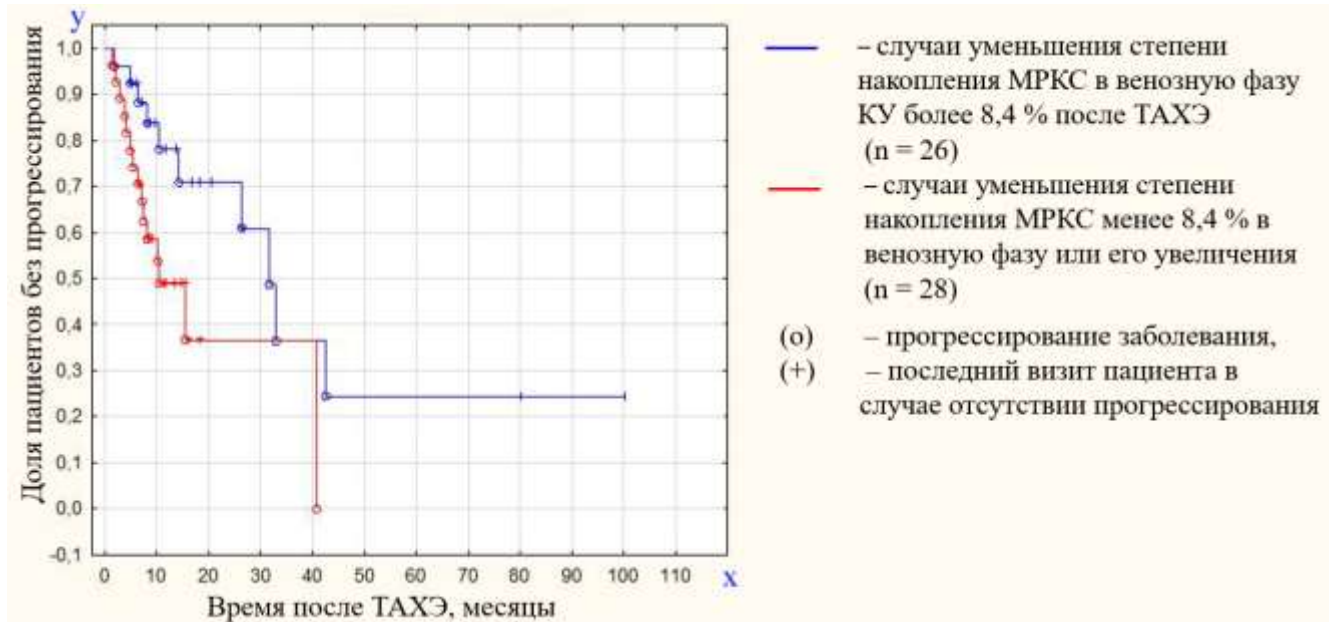


Рисунок 55 Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана-Мейера в зависимости от изменения степени накопления МРКС в венозную фазу в солидной части очага после ТАХЭ

Мы не обнаружили статистически достоверных изменений степени накопления МРКС в отсроченную фазу КУ после ТАХЭ и корреляции данного параметра с временем жизни пациентов до прогрессирования.

СО ИС на T1-ВИ в венозную фазу КУ увеличивалось после ТАХЭ, $n = 54$, $p = 0,02603$, медиана изменений 21,6 % (рисунок 56) и имело умеренную обратную корреляцию с изменением размеров солидного компонента очагов, $n = 54$, коэффициент корреляции = -0,357 (рисунок 57).

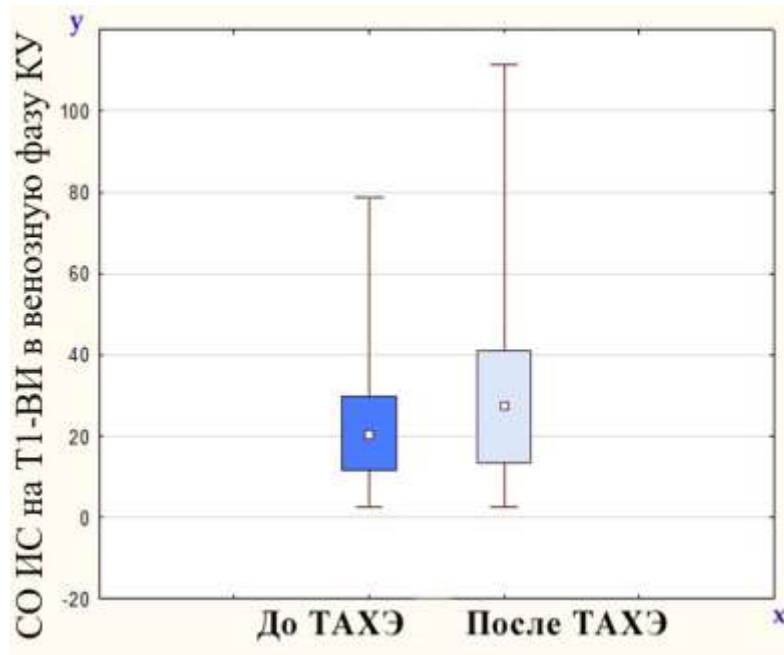


Рисунок 56 – Диаграмма значений СО ИС на Т1-ВИ в венозную фазу КУ в солидном компоненте метастазов НЭО до и после ТАХЭ

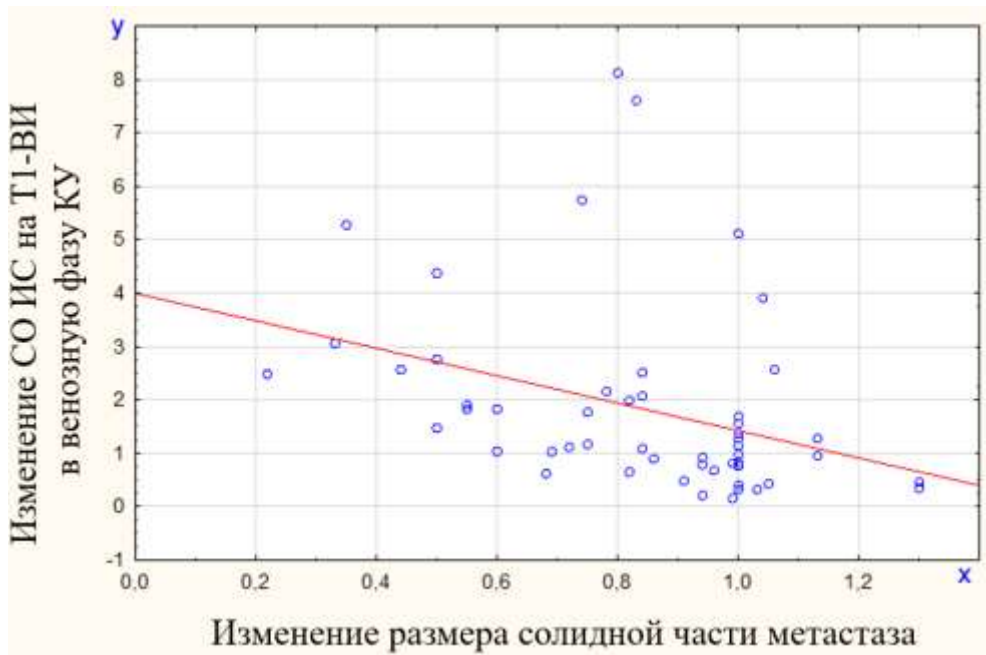


Рисунок 57 – Корреляция изменения размера солидной части метастазов к изменению фазу КУ в солидной части очагов после ТАХЭ

Скорость вымывания МРКС увеличивалась после ТАХЭ ($n = 48$, $p = 0,016$, медиана изменений 6,5 %), и его динамика имела умеренную обратную корреляцию с динамикой размеров солидной части очагов ($n = 48$, коэффициент корреляции = -0,357).

Для исключения влияния вероятных изменений паренхимы печени, которая использовалась для нормирования ИС, после ТАХЭ на результаты исследования был проведён анализ её ИС до и после интервенционного вмешательства по отношению к ИС правых паравертебральных мышц. Результаты показали отсутствие каких-либо значимых изменений ИС паренхимы печени, что исключает возможность искажения результатов исследования вследствие воздействия процедуры на паренхиму печени.

3.4.5. Регрессионный анализ

Регрессионный анализ оценки значимости динамики ИКД, неоднородности на T1-ВИ в венозную фазу КУ и на ИКД-картах, степени накопления и скорости вымывания МРКС по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов» позволяет получить весовую функцию высокой адекватности реальной зависимости ($F/F_{кр} = 0,528/1,5$), при $n = 38$ с ошибкой всего 35,2 % от критического значения ошибки по критерию Фишера. Наиболее значимыми факторами, связанными с уменьшением солидного компонента опухоли, являются увеличение ИКД и снижение неоднородности на T1-ВИ в венозную фазу и степени накопления МРКС в артериальную фазу КУ (рисунок 58).

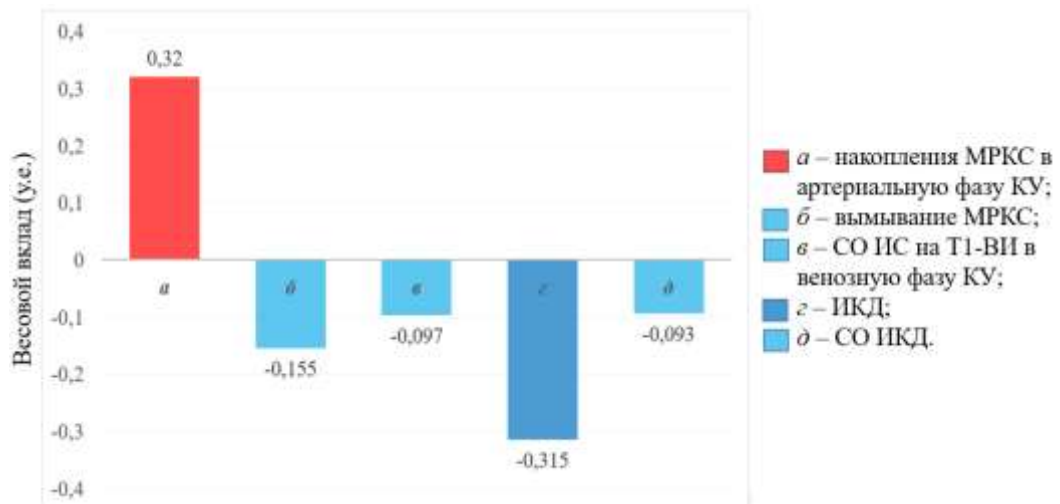


Рисунок 58 – Весовые вклады (стандартизованные регрессионные коэффициенты) регрессионного анализа факторов по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов»

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Семиотика метастазов НЭО в печени

В целом полученные данные по семиотике печёночных метастазов НЭО соответствуют данным литературы: для метастатического поражения были характерны множественные очаги различных размеров, часто наблюдалось массивное поражение паренхимы печени. Большинство метастазов имели гиперинтенсивный МР-сигнал на T2-ВИ, гипоинтенсивный – на T1-ВИ, активно или умеренно накапливали МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, имели аваскулярные зоны в структуре.

Такие высокоспецифичные для метастазов НЭО признаки как наличие продуктов деградации гемоглобина и уровней жидкости в кистозном компоненте встречались относительно редко (26,2 % и 8,1 % соответственно). Следует отдельно отметить, что у 40,9 % пациентов не наблюдалось ни данных специфических признаков, ни активного накопления МРКС в артериальную и венозную фазы КУ. Только 9 (8,1 %) пациентов имели гиповаскулярные печёночные метастазы и в артериальную, и в венозную фазы КУ без признаков наличия продуктов деградации гемоглобина и уровней жидкости в структуре. Такая МРТ-картина вторичного поражения печени не позволяла даже заподозрить нейроэндокринную природу метастазов. Степень злокачественности опухолевой ткани в данной группе соответствовала G3 в 5 случаях и G2 в 4 случаях.

Гиперваскулярный характер метастазов может встречаться не только при НЭО, но и при почечноклеточном раке, саркоме, феохромоцитоме, хориокарциноме, меланоме, карциноме щитовидной железы и иногда опухоли молочной железы.

Таким образом, в некоторых случаях МРТ-картина может позволить заподозрить нейроэндокринный характер вторичного поражения печени, но для подтверждения природы опухоли необходимо проведение гистологического исследования.

4.2 Оценка степени злокачественности метастазов нейроэндокринных опухолей в печени

Различия в размерах наименьших очагов между группами с разной степенью злокачественности могут быть связаны с более быстрым ростом метастазов со степенью злокачественности G2 и G3 в сравнении с G1. Однако отсутствие достоверных различий при попарном сравнении групп не позволяет использовать этот признак как основной для выявления степени злокачественности.

Более частая встречаемость бугристой поверхности метастазов со степенью злокачественности G3 по сравнению с G1 и G2 может быть обусловлена гетерогенным характером злокачественности опухолевой ткани в метастазах, наличием так называемых «горячих точек», которые представляют собой участки наиболее высокого ядерного мечения в структуре НЭО при иммуногистологическом исследовании, а также быстрого роста за счёт множества опухолевых клонов, что теоретически может приводить к неоднородному характеру роста метастаза и формировать его неровную бугристую поверхность.

Полученная прямая корреляция значения Ki67 с ИС на T2-ВИ HASTE с нормированием по паренхиме печени не была подтверждена при оценке ИС на T2-ВИ HASTE без и с нормированием по мышце и при анализе других T2-ВИ. Кроме того, значимых различий между группами с различной степенью злокачественности по ИС с нормированием по паренхиме печени на T2-ВИ HASTE не было выявлено. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,13762, что соответствует слабой связи между факторами по шкале Чеддока. Таким образом, практическая значимость полученных данных по ИС на T2-ВИ HASTE сомнительна.

Для низкодифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖ гистологически характерно более мономорфное строение, чем при высокодифференцированных, которые часто имеют сложное строение и могут состоять из островково-подобных, трабекулярных, перипититарных, розеткоподобных, альвеолярных,

солидно-криброзных, гнездных, ангиоматозных, ациноподобных и других гистологических структур [9]. Это могло послужить причиной более низкого СО ИС на T2-ВИ HASTE без и с FS в метастазах НЭО G3. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в СО ИС на T2-ВИ BLADE без и с FS, которое могло быть связано с меньшим количеством пациентов в выборках (в протокол ряда ретроспективно оценённых МР-исследований не были включены данные последовательности), медиана значения СО ИС на обоих МР-последовательностях в группе со степенью злокачественности G3 была ниже, чем в группах со степенью злокачественности G1 и G2.

Анализ ИКД-карт, несмотря на несколько более низкую медиану значения ИКД в группе со степенью злокачественности G3 в сравнении с G1 и G2, не показал статистически значимых различий между группами. Полученные данные противоречат исследованиям первичных НЭО ПЖ, а также исследованию метастазов НЭО, где отмечались более низкие значения ИКД при высокой злокачественности опухолевой ткани [2; 19; 44]. Причиной отсутствия связи могли являться множественные некрозы, характерные для солидного компонента НЭО G3, вследствие агрессивного характера роста, которые, вероятно, приводили к выравниванию значения ИКД по сравнению с высокодифференцированными НЭО, для которых чаще характерна более низкая «клеточность» опухолевой ткани, которая проявляется низкими значениями ИКД [9]. С другой стороны, по данным литературы, в некоторых случаях могут отмечаться низкие значения ИКД у первичных НЭО ПЖ с высокой степенью дифференцировки из-за хорошо развитого фиброзного компонента [115]. Значение ИКД коррелирует с долей коллагеновых волокон в структуре карциномы ПЖ. Кроме того в группе случаев слабо выраженного фиброзного компонента карциномы ПЖ среднее значение ИКД было значительно выше, чем в группе слабовыраженного фиброзного компонента [83]. Дополнительно следует отметить, что количество пациентов в вышеописанном исследовании влияния степени злокачественности метастазов НЭО на значение ИКД было в 5 раз меньше, чем в данной работе, и её авторы отмечали необходимость проведения работ с большим количеством пациентов.

В доступной литературе не было найдено данных о зависимости МРТ-картины на SWI от степени злокачественности НЭО. Однако существует ряд работ по диагностике и стадированию фиброза печени по данным SWI [13; 39; 88]. Результаты исследования печени крыс показали отрицательную корреляцию ИС на SWI с нормированием по паренхиме печени со степенью фиброза печёночной паренхимы (коэффициент корреляции -0.68 , $p < 0.05$) [24]. Таким образом, можно предположить, что прямая корреляция ИС на SWI в метастазах НЭО и Ki67 может быть обусловлена более выраженным фиброзным компонентом в структуре опухолей низкой степени злокачественности, проявляющимся снижением ИС на SWI [9].

Наличие гипоинтенсивного ободка вокруг метастаза на SWI, вероятно, связано с наличием капсулы. Наличие участков инфильтративного роста опухолевой ткани, которые характерны для метастазов НЭО высокой степени злокачественности, а также агрессивного характера роста, при котором капсула не успевает сформироваться, могло обуславливать снижение частоты выявления гипоинтенсивного ободка на SWI в группе G3 по сравнению с группами G1 и G2 [9].

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что по мере снижения злокачественности уменьшается степень накопления МРКС в артериальную, венозную и отсроченную фазы КУ печёночными метастазами НЭО. Статистически достоверная разница между группами была получена по всем показателям – как ИС, так и накопление МРКС с и без нормирования – в артериальную и венозную фазы КУ, также ряд показателей в эти фазы коррелировал с Ki67. Результаты анализа отсроченной фазы КУ более неоднозначны: достоверные различия между группами были получены только в отношении ИС, накопления МРКС без нормирования и вымывания МРКС. В целом это соответствует литературным данным, относящимся к первичным НЭО ПЖ [2; 44]. Однако следует отдельно обратить внимание на то, что выявленные различия касались сравнения метастазов со степенью злокачественности G1 с

остальными группами. Достоверных различий по степени накопления МРКС между группами G2 и G3 не выявлено.

Как уже отмечалось выше, в доступной нам литературе была обнаружена единственная работа, посвящённая выявлению влияния степени злокачественности метастатических НЭО в печени на их МРТ-характеристики. – Р. Besa и соавторы провели «пилотное» исследование по оценке накопления МРКС у 22 пациентов с вторичными очагами НЭО в печени различной степени злокачественности. Как это ни парадоксально, результаты оказались прямо противоположны таковым для первичных НЭО ПЖ. Было показано, что в артериальную фазу КУ метастазы G2 и G3 более выражено накапливали МРКС по сравнению с G1, $p = 0,03$. Причины этого не ясны; авторы обращают внимание на небольшое число пациентов, принявших участие в исследовании, и указывают на необходимость проверки полученных данных на более большой выборке [20].

В литературе в качестве семиотического признака метастазов НЭО в печени в сравнении с вторичным поражением другой гистологической природы описано активное контрастирование, начиная с артериальной фазы КУ [49]. Однако, как показали результаты данной работы, высокоvascularизированные очаги характерны в первую очередь для метастазов G1. Таким образом, использование данного семиотического признака может дать ошибочный результат в случае опухолей G2 и G3.

Так как в ретроспективно-оценённых МР-исследованиях в некоторых случаях протокол был выполнен в ограниченном объёме, а исключение хотя бы одного из факторов приводит к полному удалению данных пациента из модели, использование всех МР-последовательностей одновременно привело бы к существенному сокращению количества анализируемых случаев и, как следствие, значимому снижению качества получаемой модели. Чтобы этого избежать, регрессионно-факторный анализ был проведён только для МР-последовательностей, включённых в протокол практически всех МР-исследований и достоверно различавшихся в группах с разной степенью злокачественности НЭО качественных признаков. Полученная на основе

регрессионно-факторного анализа модель выявления степени злокачественности метастазов НЭО позволяет улучшить точность метода по сравнению с отдельным использованием какой-либо из последовательностей. Наиболее значимым фактором оказалось накопление МРКС в артериальную фазу КУ, что не противоречит полученным данным простой статистики. Существенно более низкие показатели значимости накопления МРКС в венозную и отсроченную фазы КУ, наиболее вероятно, обусловлены их положительной корреляцией с уже включённым в анализ и более значимым фактором накопления МРКС в артериальную фазу.

Основной паттерн вторичного поражения при НЭО ЖКТ – это множественные полисегментарно расположенные метастазы в печени, которые часто могут существенно отличаться по визуализационной картине друг от друга. Это связано с тем, что величина Ki67 и количество митозов могут варьировать в значительных пределах в разных метастазах или даже различных порциях одного и того же метастаза. Небольшое количество опухолевой ткани при биопсии НЭО может оказаться нерепрезентативно и привести к ошибкам [45; 64]. При выявлении потенциала злокачественности даже небольшие участки повышения пролиферативной активности – так называемые hot spot – являются определяющими в установлении гистологического диагноза. Однако до сих пор биопсия (будь то сог-биопсия или краевая резекция печени) наиболее часто выполнялась оператором из произвольно выбранной порции узла без учета его гетерогенности, что могло привести к недооценке злокачественного потенциала и выбору в дальнейшем неверной тактики лечения. Возможность картирования потенциально наиболее агрессивных участков метастаза НЭО в ходе неинвазивного предоперационного обследования позволит минимизировать вероятность ошибки.

Именно в метастазах чаще всего наблюдается изменение по сравнению с исходным, как правило в сторону увеличения («миграция») критерия G, что диктует необходимость смены тактики лечения. При динамическом наблюдении пациентов с метастазами НЭО в печени, выявление новых очагов, имеющих

менее активное накопление МРКС по сравнению с ранее определявшимися, может свидетельствовать не только о прогрессировании заболевания, но и о вероятности «миграции» степени злокачественности. В данной ситуации возможно проведение повторной биопсии из наиболее подозрительных очагов с определением уровня Ki67. Раннее выявление феномена «миграции» позволит своевременно изменить тактику лечения.

В силу того, что критерий G является наиболее значимым фактором, определяющим прогноз жизни и подход к ведению больного, возможность проведения не только количественного, но и качественного анализа метастатического поражения печени в рамках неинвазивной диагностики даёт дополнительный инструмент в руки клинициста. Установленная в настоящем исследовании закономерность может быть использована для определения наиболее информативных участков для биопсии и выявления феномена «миграции» степени злокачественности, что позволит грамотно и своевременно выбрать/изменить тактику лечения.

4.3. Возможности определения локализации первичной нейроэндокринной опухоли по МРТ-характеристикам метастазов в печени

Результаты работы показали, что на T2-ВИ HASTE FS метастазы НЭО ПЖ имели более низкую ИС по сравнению с метастазами НЭО ЖКТ. Однако с учётом отсутствия значимых различий между группами ИС на T2-ВИ HASTE FS с нормированием, а также различий в количественных характеристиках на T2-ВИ достоверность данной зависимости может быть подвергнута сомнению. Кроме того, полученные результаты противоречат данным литературы: для НЭО ПЖ описаны гиперинтенсивные на T2-ВИ очаги в печени, а для НЭО ЖКТ указано, что характер МР-сигнала может быть различным [52].

Согласно единичным в доступной литературе данным, для НЭО ЖКТ, в отличие от НЭО ПЖ, характерны более крупные размеры метастазов и наличие участков кровоизлияний в их структуре [52]. Однако эти утверждения были опровергнуты в данной работе: оказалось, что минимальные и максимальные

размеры очагов, процент поражения паренхимы печени по визуальной оценке, а также частота встречаемости признаков наличия продуктов деградации в структуре опухолевой ткани не различались в группах. Следует отметить, что авторы книги не ссылаются на конкретные научные работы по МРТ-картине метастазов НЭО, количество пациентов, данные которых были проанализированы, неизвестно [52].

Информации о различиях значения ИКД в зависимости от локализации первичной НЭО в доступной литературе не было найдено, судить о причинах более низких значений ИКД в солидном компоненте метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ затруднительно.

Выявленная более низкая ИС с нормированием по паренхиме печени на T1-ВИ печёночных метастазов НЭО ПЖ по сравнению с метастазами НЭО ПЖ не противоречит данным литературы, однако результаты не были подтверждены при оценке ИС без и с нормированием по мышце.

Значимые различия между группами были получены по всем параметрам накопления МРКС в венозную фазу КУ и по некоторым в артериальную и отсроченную фазы. Также было выявлено более длительное вымывание МРКС метастазами НЭО ЖКТ по сравнению с ПЖ, что противоречит данным вышеописанной книги.

Группы пациентов с НЭО ПЖ и ЖКТ не были рандомизированы по степени злокачественности опухолевой ткани: среди пациентов, страдающих НЭО ЖКТ, доля метастазов степени злокачественности G1 была выше. С учётом результатов, касающихся различий в характере контрастного усиления между группами с разной степенью злокачественности, отсутствие рандомизации не могло исказить данные, полученные на T2 HASTE FS, ИКД картах и нативных T1-ВИ, потому что они не меняются в зависимости от степени злокачественности НЭО, а на постконтрастных T1-ВИ, так как ожидаемые результаты противоположны полученным.

В регрессионный анализ были включены все показатели, различавшиеся между группами. Полученная на основе регрессионного анализа модель

определения локализации первичной НЭО позволяет существенно улучшить точность метода по сравнению с отдельным использованием какой-либо из последовательностей. Наиболее значимым из факторов, как и следовало ожидать, исходя из данных простой статистики, оказалась ИС в венозную фазу КУ. Изменение направленности некоторых факторов по сравнению с данными простой статистики, например ИС на T1-ВИ в артериальную фазу КУ, может быть связано с влиянием более значимого фактора, значение которого коррелирует с ними (ИС на T1-ВИ в венозную фазу КУ). Полученные данные могут интерпретироваться только в комплексе всех факторов и не должны переноситься на оценку каждого параметра по отдельности.

Ввиду небольшого количества пациентов в выборке не удалось провести анализ МРТ-характеристик метастазов НЭО матки и лёгкого.

Опухолевая ткань печёночных метастазов НЭО различной локализации отличается по экспрессии опухолевых маркеров, что в ряде случаев позволяет предположить органную принадлежность первичного очага. Так, для метастазов НЭО щитовидной железы и лёгкого характерна экспрессия TTF-1, для метастазов НЭО желудка или кишечника (за исключением прямой кишки) – виллина или CDX2, при параллельной экспрессии серотонина наиболее вероятная локализация первичной опухоли – подвздошная и тощая кишка [30]. Также выявить первичный очаг позволяет экспрессия метастазами органоспецифических гормонов: выделение кальцитонина и тиреоглобулина характерно для НЭО щитовидной железы, панкреатического полипептида, инсулина, глюкагона, вазоактивного интестинального полипептида – для НЭО ПЖ, гастрин и сомататин – для НЭО ПЖ или двенадцатиперстной кишки, СА-125 – для НЭО яичников, PSA – для НЭО предстательной железы [19].

Даже при наличии массивного поражения паренхимы печени первичный очаг может иметь малые размеры и часто остаётся невыявленным. Так как согласно рекомендациям лечения первичная опухоль наиболее часто подлежит удалению, в том числе при наличии нерезектабельных метастазов, поиск первичного очага имеет большое значение [7]. Наиболее сложными для

диагностики являются мелкие НЭО тонкой кишки. Знание МРТ-характеристик, свойственных для метастазов НЭО различной локализации, позволит предположить расположение первичного очага и персонализировано подойти к составлению плана обследования пациента.

4.4. Оценка эффективности трансартериальной химиэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей

Метастазы НЭО по своей визуализационной семиотике и клиническому течению существенно отличаются от других более часто встречающихся первичных и вторичных опухолей печени. Однако, по причине их редкости до сих пор не разработано чётких критериев оценки эффективности ТАХЭ и периодичности наблюдения пациентов после вмешательства. В большинстве случаев используется неадаптивный перенос рекомендаций ведения больных, разработанных для других нозологий, чаще всего гепатоцеллюлярного рака.

Рутинные методы оценки эффективности ТАХЭ с помощью методов лучевой диагностики, такие как RECIST 1.1, базируются на анатомической информации о размерах метастатических узлов до и после лечения. В проведённом исследовании в 88,4 % эффект ТАХЭ в соответствии с RECIST 1.1 был расценен как стабилизация, что аналогично данным литературы [5; 47; 71; 99]. Однако дальнейшее динамическое наблюдение показало, что прогноз продолжительности жизни без прогрессирования у пациентов этой группы варьирует в широких пределах. Кроме того, между группами стабилизации и частичного ответа не отмечалось статистически достоверных различий времени до прогрессирования.

Для учёта изменений размеров жизнеспособной опухолевой ткани после лечения в ряде случаев могут быть использованы критерии mRECIST, исходно предложенные для гепатоцеллюлярной карциномы. Однако большинство метастазов НЭО изначально имеют зону некротических/фиброзных изменений в центре очага, поэтому определение наибольшего диаметра солидного компонента не так информативно, как измерение его толщины вокруг аваскулярной зоны

(рисунок 59). Кроме того, наилучшая дифференцировка жизнеспособной ткани от нежизнеспособной для метастазов НЭО визуализируется в венозную фазу КУ.

А.

Б.

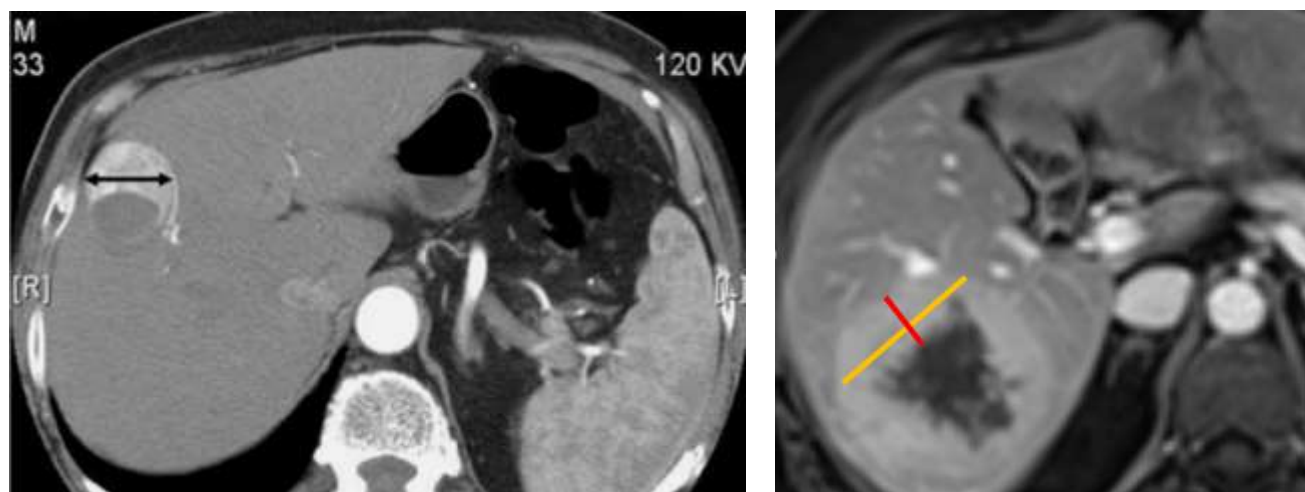


Рисунок 59 – А. – Измерение наибольшего диаметра жизнеспособной опухолевой ткани в соответствии с mRECIST у больного гепатоцеллюлярной карциномой (КТ) [67]; Б. – измерение наибольшего диаметра жизнеспособной опухолевой ткани в соответствии с mRECIST (жёлтая линия) и её толщины по периферии зоны некроза (красная линия) у больного печёночными метастазами НЭО

Описанные выше методы не принимают во внимание диффузные изменения, происходящие в солидной части метастазов, которые отражают динамику суммарной опухолевой нагрузки на организм, существенно влияющей на состояние пациента. Кроме того, уменьшение диаметра метастазов является поздним критерием оценки эффективности лечения из-за относительно медленного удаления макромолекулярных остатков опухолевой клетки из межклеточного пространства после её гибели [29].

В некоторых группах пациентов отмечалось снижение ИС на ряде Т2-ВИ после ТАХЭ, что может быть следствием нарастания фиброзного компонента в структуре опухоли.

Значение ИКД зависит от многих факторов, включая вязкость жидкости, объём внеклеточного пространства, целостность и проницаемость клеточных

мембран [107]. Более низкие значения ИКД ассоциированы с высокой клеточностью ткани и небольшим объёмом межклеточного пространства, что было продемонстрировано в исследованиях глиомы головного мозга и гепатоцеллюлярной карциномы [38; 103; 120]. Развитие некроза опухолевой ткани приводит к повреждению и разрушению клеточных мембран и характеризуется повышением ИКД [22; 66]. Возможность дифференцировать жизнеспособную и некротизированную ткань демонстрирует потенциал использования ДВИ для раннего выявления и оценки изменений опухоли, возникающих в ответ на лечение, что было показано в исследованиях, посвящённых оценке эффективности химиолучевой терапии у пациентов, страдающих злокачественными глиомами и первичными опухолями костей, радиотерапии аденокарциномы ПЖ [31; 48; 49; 79]. По данным литературы, с помощью ДВИ возможна оценка ответа на лечение за несколько месяцев до видимых изменений объёма опухолевой ткани [23; 112]. Потенциал использования ИКД для оценки ответа на ТАХЭ был продемонстрирован в отношении гепатоцеллюлярной карциномы [58]. Данные о повышении ИКД в метастазах НЭО после ТАХЭ уже были опубликованы [71]. Результаты данного исследования показали возрастание как значения ИКД, так и его неоднородности (количественно выразившихся в повышении СО) в солидной части узлов после ТАХЭ и положительную связь данных параметров с временем до прогрессирования заболевания.

Опухолевый процесс, как правило, характеризуется активным ангиогенезом, пониженной сопротивляемостью сосудов и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит как к быстрому и активному накоплению МРКС, так и к его быстрому вымыванию. Таким образом, снижение интенсивности накопления МРКС в артериальную и венозную фазы КУ по сравнению с данными исследования, выполненного до лечения, позволяет косвенно судить о степени повреждения, произошедшего в солидной части метастазов. Некоторые авторы отмечали снижение КУ опухолевой ткани метастазов НЭО в печени после ТАХЭ как в артериальную, так и в венозную фазы [71].

В проведённом исследовании было выявлено, что снижение накопления МРКС в венозную фазу является положительным прогностическим фактором ответа на ТАХЭ. В литературе аналогичная зависимость (в артериальную фазу) описана при оценке эффективности радиоэмболизации метастатических НЭО в печени с ^{90}Y [25].

На скорость вымывания МРКС из опухолевой ткани влияет объём внеклеточного внесосудистого пространства, где происходит накопление МРКС. Чем оно больше, тем больше времени требуется для возвращения МРКС в сосудистое русло. После ТАХЭ помимо снижения кровотока в опухолевой ткани в ответ на ишемию развиваются некротические изменения, сопровождающиеся разрушением клеточных стенок и, соответственно, нарастанием объёма интерстициального пространства, что в совокупности приводит к наблюдаемому увеличению времени вымывания МРКС. Такой тип ответа опухолевой ткани на лечение был описан в отношении некоторых злокачественных заболеваний [6; 60]. Кроме того, в литературе встречаются данные об увеличении времени вымывания МРКС участками ранних фиброзных изменений, возникающих в опухолевой ткани на фоне лечения [1].

Полученная на основе регрессионного анализа модель оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО позволяет улучшить точность метода по сравнению с отдельным использованием какой-либо из последовательностей. Наиболее значимым фактором оказалось накопление МРКС в артериальную фазу КУ и значение ИКД, что не противоречит полученным данным простой статистики.

В настоящий момент для наблюдения за пациентами после ТАХЭ чаще всего применяются произвольно принятые в конкретной клинике промежутки времени, которые могут являться слишком длительными в случае быстро растущих очагов и, наоборот, недостаточно длительными для больных с медленно увеличивающимися опухолями. Таким образом, используя в дальнейшем данные не только изменений размеров узла, но и его структуры, возможно более точно

спрогнозировать время до прогрессирования заболевания и персонализировано подойти к определению интервалов наблюдения за пациентами.

Ограничением проведённого исследования является оценка отдалённых результатов с помощью выживаемости без прогрессирования, поскольку сравнительно большая продолжительность жизни больных метастатическими НЭО G1 и G2 в печени не позволила нам использовать «золотой стандарт» – общую выживаемость. Выживаемость до прогрессирования значимо коррелирует с общей выживаемостью при других онкологических нозологиях (колоректальный рак, рак ПЖ, яичников, лёгкого), по крайней мере, при первых линиях терапии [28; 80; 93; 104]. Хотя в доступной литературе нам не удалось найти работ, устанавливающих корреляция между общей выживаемостью и выживаемостью до прогрессирования у пациентов, страдающих НЭО, последняя широко применяется в посвящённых этой патологии исследованиях в качестве метода оценки эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов, страдающих НЭО к моменту установления диагноза имеют метастатическое поражение печени. Степень злокачественности опухолевой ткани является наиболее значимым прогностическим фактором и существенно влияет на продолжительность жизни пациентов. У 22,3% больных метастазами НЭО в печени, первичный очаг остаётся невыявленным.

Проведён анализ данных МРТ 103 пациентов с гистологически подтверждёнными метастазами НЭО в печени, обследованных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2004 г. по 2019 г. Определены МР-семиотические признаки метастазов НЭО в целом, также их различия в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани и локализации первичного очага.

Для определения МР-критериев оценки эффективности ТАХЭ проведено попарное сравнение данных 108 МРТ, выполненных пациентам с метастазами НЭО печени до и после интервенционного вмешательства.

В результате проведенного исследования установлено, что для метастазов НЭО в печени более характерно множественное поражение печени (5 и более очагов у 75,7 % пациентов, 10 и более очагов у 55,3 %), что диктует необходимость тщательного обследования пациентов в случае планирования хирургического лечения для исключения вероятных множественных мелких очагов в печени. Для метастазов НЭО, в сравнении с гиповаскулярными метастазами других опухолей, например колоректального рака, более характерно выраженное или умеренное накопление МРКС в артериальную и венозную фазу КУ. Также наличие таких редко встречающихся при другой природе очагов МР-признаков, как наличие продуктов деградации гемоглобина в структуре и уровней границы сред в кистозном компоненте очагов, позволяет заподозрить нейроэндокринных характер поражения.

Выявлены МР-признаки, достоверно отличающиеся в группах с различной степенью злокачественности опухолевой ткани. Для метастазов с более высокой

степенью злокачественности оказались характерны бугристые контуры, более выраженная неоднородность сигнала на T2-ВИ, отсутствие гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI, менее выраженное накопление МРКС в артериальную и венозную фазы КУ в солидном компоненте очагов. Использование данных дифференциальных МР-признаков в практике позволит заподозрить «миграцию» степени злокачественности НЭО и своевременно скорректировать тактику лечения пациентов, а также выбрать потенциально наиболее злокачественные участки метастазов для выполнения биопсии.

Результаты исследования показали, что для метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ характерны более низкое значение ИКД, менее выраженное накопление МРКС в венозную фазу КУ, более длительное вымывание МРКС в солидном компоненте очагов. Полученные данные могут быть использованы для составления персонализированного плана обследования пациентов с метастазами НЭО в печени из невыявленного первичного очага.

Отмечено, что оценка эффективности ТАХЭ печени при метастазах НЭО с помощью RECIST не коррелирует с временем жизни пациентов до прогрессирования, в отличие от изменения МР-характеристик структуры опухолевой ткани. Факторами благоприятного прогноза оказались снижение накопления МРКС в венозную фазу КУ, повышение ИКД и степени его неоднородности.

Таким образом, применение разработанных в данном исследовании МР-критериев повысит качество диагностики и оценку эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО.

ВЫВОДЫ

Описана МРТ-семиотика метастазирования НЭО в печень. Метастазы НЭО представлены множественными очаговыми образованиями (5 и более очагов у 75,7 % пациентов, 10 и более очагов у 55,3 %), выраженно/умеренно накапливающие МРКС (63,4 % в артериальную фазу КУ, 71,7 % в венозную), с наличием у 26,2 % пациентов продуктов деградации гемоглобина в структуре и у 8,1 % пациентов кистозного компонента с формированием уровней границы сред.

1. МРТ-семиотические признаки метастазов НЭО в печени достоверно отличаются в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани: для метастазов со степенью злокачественности G3 более характерны бугристая поверхность ($p = 0,0067$ и $p = 0,0211$, при сравнении с группами G1 и G2, соответственно) и отсутствие гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI ($p = 0,0015$ и $p = 0,0016$, при сравнении с группами G1 и G2, соответственно), менее выраженная неоднородность сигнала на T2-ВИ ($p = 0,0054$ при сравнении с группой G2); для метастазов со степенью злокачественности G1 более характерно активное накопление МРКС солидным компонентом очагов в артериальную ($p = 0,0001$ при сравнении с группой G2) и венозную ($p = 0,0002$ и $p = 0,0111$, при сравнении с группами G2 и G3, соответственно) фазы КУ.

2. Выявлены МРТ-признаки метастазов НЭО с различной локализацией первичного очага. Для солидного компонента метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ характерны более низкое значение ИКД ($p = 0,0102$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 1036×10^{-3} мм²/с, метастазы НЭО ЖКТ – 846×10^{-3} мм²/с), менее выраженное накопление МРКС в артериальную ($p = 0,0002$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 1,48, метастазы НЭО ЖКТ – 1,24) и венозную ($p = 0,0026$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 2,22, метастазы НЭО ЖКТ – 1,9) фазы КУ, более длительное вымывание МРКС ($p = 0,0057$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 0,92, метастазы НЭО ЖКТ – 0,98)

3. Разработаны МР-критерии оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО. ТАХЭ печени при метастазах НЭО проводит к

уменьшению их размеров ($p = 0,0002$, медиана изменений -6%), толщины солидного компонента узлов по периферии аваскулярных зон ($p = 0,00002$, медиана изменений -25%), а также повышению ИКД ($p = 0,0017$, медиана изменений 17%), снижению накопления МРКС в артериальную ($p = 0,0162$, медиана изменений $6,4\%$) и венозную ($p = 0,0038$, медиана изменений $7,8\%$) фазы КУ, увеличению времени вымывания МРКС ($p = 0,016$, медиана изменений $6,5\%$) и степени на T1-ВИ в венозную фазу КУ неоднородности ($p = 0,026$, медиана изменений $21,6\%$) и на ИКД-картах ($p = 0,0059$, медиана изменений 27%) в солидной части целевых очагов. Факторами благоприятного прогноза выживаемости до прогрессирования являются снижение накопления МРКС в венозную фазу КУ ($p = 0,032$), повышение ИКД (коэффициент корреляции с временем до прогрессирования $= 0,439$) и степени его неоднородности ($p = 0,009$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении вторичного поражения печени неясной этиологии по данным МРТ с активным или умеренным накоплением МРКС в артериальную или венозную фазу КУ, признаками наличия продуктов деградации гемоглобина в структуре или кистозного компонента с формированием уровней границы сред следует предположить нейроэндокринный характер метастазов.

2. Следует использовать МРТ-признаки метастазов НЭО различной степени злокачественности для картирования потенциально наиболее агрессивных участков очагов для получения более информативного материала для гистологического исследования и своевременного выявления «миграции» степени злокачественности НЭО.

3. Возможно использовать разработанную на основании МРТ-признаков метастатического поражения печени математическую модель для корректировки плана дообследования больного НЭО из невыявленного первичного очага, поскольку она с точностью 93,8 % может предложить локализацию первичной опухоли.

4. Оценка эффекта ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО с использованием предложенных критериев позволяет предположить время до прогрессирования и персонализировано определить временные промежутки между МРТ-исследованиями при динамическом наблюдении

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИ – взвешенное изображение;
- ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение;
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
- ИКД – измеряемый коэффициент диффузии;
- ИС – интенсивность сигнала;
- КУ – контрастное усиление;
- МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство;
- МРТ – магнитно-резонансная томография;
- НЭО – нейроэндокринная опухоль;
- ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность;
- ПЖ – поджелудочная железа;
- ППЦ – положительная прогностическая ценность;
- СО – стандартное отклонение;
- ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация;
- AUC – площадь под ROC-кривой, Area Under Curve;
- BLADE – Turbo Spin Echo с компенсацией артефактов движения;
- FS – частотное подавление сигнала от жировой ткани, Fat Saturated;
- G – grade;
- HASTE – Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo;
- HPF - high-power field, поле зрения при большом увеличении;
- ROI – область интереса (region of interest);
- SWI – изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (Susceptibility Weighted Imaging);
- TSE – Turbo Spin Echo;
- VIBE - Volumetric interpolated breath-hold examination.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксёнова, С. П. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза в уточняющей диагностике и мониторинге брахитерапии опухолей влагалища /С. П. Аксёнова, Ю. М. Крейнина, Н. В. Нуднов// Трудный пациент. – 2016. – Т. 14, № 2–3. – С. 27–34.
2. Белоусова, Е. Л. КТ-признаки, позволяющие определить оптимальную тактику лечения при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы /Е. Л. Белоусова, Г. Г. Кармазановский, В. А. Кубышкин и др.// Медицинская визуализация. – 2015. № 5. – С. 73–82.
3. Грабовой, А. Н. Гистологическая оценка ответа опухоли на химиолучевую терапию /А. Н. Грабовой, Т. О. Тарасова, М. В. Кошубарова// Клиническая онкология. – 2012. – Т. 30. № 6. – С. 138–143.
4. Долгушин, Б. И. 25 летний опыт трансартериальной химиоэмболизации у больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени /Б. И. Долгушин, Э. Р. Виршке, О. Н. Сергеева и др.// Сборник тезисов «Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально значимых заболеваний». – 2018. –С. 13–14.
5. Козупица, Г. С. Метастазы рака нейроэндокринных опухолей в печень после химиоэмболизации: сравнение критериев оценки объективного ответа /Г. С. Козупица, А. А. Попов, Н. Ф. Поляруш и др.// Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Инновационный центр развития образования и науки». – 2015. – С. 202.
6. Комяков, А. В. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы /А. В. Комяков, А. В. Мищенко, А. С. Петрова// Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – Т. 12, № 4. – 2015. – С. 65–69.
7. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Нейроэндокринные опухоли /Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2017. – 87 с.

8. Орел, Н. Ф. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы /Н. Ф. Орел, В. А. Горбунова, В. В. Делекторская// Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – 430 с.

9. Под ред. профессора В. А. Горбуновой. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения// М.: Издательский дом «Кодекс». – 2015. – 456 с.

10. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика заболеваний печени /Г. Е. Труфанов, С. С. Багненко, С. Д. Рудь// М: Элби – 2011. – 416 с.

11. Assumpcao, L. Functional MR imaging as a new paradigm for image guidance /L. Assumpcao, M. Choti, T. Pawlik et al// *Abdom Imaging*. – 2009. – Vol. 34, № 6. – P. 675–685.

12. Bader, T. MRI of Carcinoid Tumors: Spectrum of Appearances in the Gastrointestinal Tract and Liver /T. Bader, R. Senelka, V. Chiu et al// *Journal of MRI*. – 2001 – № 269. – P. 261–269.

13. Balassy, C. Susceptibility-weighted MR imaging in the grading of liver fibrosis: a feasibility study /C. Balassy, D. Feier, M. Peck-Radosavljevic et al// *Radiology*. – 2014. – № 270 – P. 149–158.

14. Bartolozzi, C. Focal liver lesions: MR imaging-pathologic correlation /C. Bartolozzi, D. Cioni, F. Donati et al// *Eur Radiol*. – 2001. – Vol. 11. – P. 1374–1388.

15. Basturk, O. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas: a clinicopathologic analysis of 44 cases /O. Basturk, L. Tang, R. Hruban et al// *Am J Surg Pathol*. – 2014. – № 38. – P. 437–447.

16. Basturk, O. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms /O. Basturk, Z. Yang, L. Tang et al// *Am J Surg Pathol*. – 2015. – № 39– P. 683–90.

17. Basuroy, R. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases /R. Basuroy, R. Srirajaskanthan, K. Ramage et al// *International journal of hepatology*. – 2012. – 13 p.

18. Bellizi, A. M. Assigning Site of Origin in Metastatic Neuroendocrine Neoplasms: A Clinically Significant Application of Diagnostic Immunohistochemistry /A. M. Bellizi// *Adv Anat Pathol.* – 2013. – № 20 – P. 285–314.
19. Bernheim, A. M. Carcinoid Heart Disease in Patients Without Hepatic Metastases /A. M. Bernheim, H. M. Connolly, P. A. Pellikka// *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 99, № 2. – P. 292–294.
20. Besa, C. Neuroendocrine Liver Metastases: Value of Apparent Diffusion Coefficient and Enhancement Ratios for Characterization of Histopathologic Grade /C. Besa, S. Ward, Y. Cui et al// *Magn. Reson. Imaging.* – 2016. – Vol. 00, № 00 – P. 1–10.
21. Bosman, F. T. WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4th ed. /F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban et al// *IARC.* – 2010. – Vol. 3, № 3 – 417 p.
22. Brunberg, J. In-vivo MR determination of water diffusion-coefficients and diffusion anisotropy – correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres /J. Brunberg, T. Chenevert, P. Mckeever et al// *Am J Neuroradiol.* – 1995. – № 16. – P. 361–371.
23. Byun, W. M. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: Assessment of response to therapy /W. M. Byun, S. O. Shin, Y. M. Chang et al// *Am J Neuroradiol.* – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 906–912.
24. Cai, Y. Quantitative analysis of susceptibility-weighted magnetic resonance imaging in chronic hepatitis in rats /Y. Cai, M. P. Huang, X. F. Wang et al// *Magn. Reson. Imaging.* – 2018. – Vol. 54. – P. 71–76.
25. Ceelen, F. Towards new response criteria in neuroendocrine tumors: Which changes in MRI parameters are associated with longer progression-free survival after radioembolization of liver metastases? /F. Ceelen, D. Theisen, X. G. de Albeniz// *J Magn Reson Imaging.* – 2015. – Vol. 0, № 0. – P. 361–368.
26. Chamberlain, R. S. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? /R. S. Chamberlain, D. Canes, K. T. Brown et al// *J Am Coll Surg.* – 2000. – Vol. 190, № 4. – P. 432–445.
27. Chen, H. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does

resection prolong survival? /H. Chen, J. M. Hardacre, A. Uzar et al// J Am Coll Surg. – 1998. – Vol. 187, № 1. – P. 88–93.

28. Chirila, C. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer /C. Chirila, D. Odom, G. Devercelli et al// Int J Colorectal Dis. – 2012. – Vol. 27, № 5. – P. 623–634.

29. Cuneo, K. C. A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer /K. C. Cuneo, T. L. Chenevert, E. Ben-Josef et al// Transl Oncol. – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 644–649.

30. Dabbs, D. J. Diagnostic Immunohistochemistry. Third Edition /D. J. Dabbs// Saunders. – 2010. – 960 p.

31. Dalah, E. Correlation of ADC With Pathological Treatment Response for Radiation Therapy of Pancreatic Cancer /E. Dalah, B. Erickson, K. Oshima et al// Transl Oncol. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 391–398.

32. Dawson, A. B. Argentophile and argentaffin cells in the gastric mucosa of rat /A. B. Dawson// Anat Rec. – 1948. – Vol. 100, № 3. – P. 318–329.

33. Dromain, C. MR Imaging of Hepatic Metastases Caused by Neuroendocrine Tumors: Comparing Four Techniques /C. Dromain, T. de Baere, E. Baudin et al// AJR Am J Roentgenol. – 2003. – Vol. 180, № 1. – P. 121–128.

34. Dromain, C. Detection of Liver Metastases From Endocrine Tumors: A Prospective Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging /C. Dromain, T. de Baere, J. Lumbroso et al// J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 1. – P. 70–78.

35. Eisenhauer, E. A. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) /E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al// Eur J Cancer. – 2009. – Vol. 45, № 2. – P. 228–247.

36. Elias, D. Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors With a «Thin Slice» Pathological Examination /D. Elias, J. H. Lefevre, P. Duvillard et al// Ann Surg. – 2010. – Vol. 251, № 2. – P. 307–310.

37. Elias, D. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the

liver /D. Elias, D. Goe, G. Leroux et al// *Eur J Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 35, № 10. – P. 1092–1097.

38. Ellingson, B. M. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity /B. M. Ellingson, M. G. Malkin, S. D. Rand et al// *J Magn Reson Imaging.* – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 538–548.

39. Feier, D. The diagnostic efficacy of quantitative liver MR imaging with diffusion-weighted, SWI, and hepato-specific contrast-enhanced sequences in staging liver fibrosis – a multiparametric approach /D. Feier, C. Balassy, N. Bastati et al// *Eur Radiol.* – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 539–546.

40. Ferrari, A. C. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment /A. C. Ferrari, J. Glasberg, R. P. Riechelmann// *Clinics.* – 2018. – Vol. 73 – P. 1–9.

41. Fina, P. High Sensitivity of Diffusion-weighted MR Imaging for the Detection of Liver Metastases from Neuroendocrine Tumors: Comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging /P. Fina, G. d'Assignies, O. Bruno et al// *Radiology.* – 2013. – Vol. 268, № 2. – P. 390–399.

42. Georges, P. C. Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis /P. C. Georges, J. J. Hui, Z. Gombos et al// *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2007. – Vol. 293, № 6. – P. 1147–1154.

43. Gosset, A. Tumeurs endocrine de l'appendice /A. Gosset, P. Masson// *Presse Med.* – 1914. – Vol. 25. – P. 237–240.

44. Guo, C. Pancreatic neuroendocrine tumor: prediction of the tumor grade using magnetic resonance imaging findings and texture analysis with 3-T magnetic resonance /C. Guo, R. Shuai, C. Xiao et al// *Cancer Manag Res.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1933–1944.

45. Gupta, R. What can we learn from the errors in the frozen section diagnosis of pulmonary carcinoid tumors? An evidence-based approach /R. Gupta, A. Dastane, R. J. Mckenna et al// *Human Pathology.* – 2009. – Vol. 40, № 1. – P. 1–9.

46. Gupta, S. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience /S. Gupta,

J. C. Yao, K. Ahrar et al// *Cancer J.* – Vol. 9, № 4. – P. 261–267.

47. Halappa, V. G. Neuroendocrine Liver Metastasis Treated by Using Intraarterial Therapy: Volumetric Functional Imaging Biomarkers of Early Tumor Response and Survival /V. G. Halappa, C. P. Corona-Villalobos, S. Bonekamp et al// *Radiology.* – 2013. – Vol. 266, № 2. – P. 502–513.

48. Hamstra, D. A. Evaluation Of The Functional Diffusion Map As An Early Biomarker Of Time-To-Progression And Overall Survival In High-Grade Glioma /D. A. Hamstra, T. L. Chenevert, B. A. Moffat et al// *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2005. – Vol. 102, № 46. – P. 59–64.

49. Hayashida, Y. Monitoring Therapeutic Response Of Primary Bone Tumors By Diffusion-Weighted Image: Initial Results /Y. Hayashida, T. Yakushiji, K. Awai et al// *Eur Radiol.* – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 2637–2643.

50. Higano, S. Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis /S. Higano, X. Yun, T. Kumabe et al// *Radiology.* – 2006. – Vol. 241, № 3. – P. 839–846.

51. Humphries, P. D. Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity /P. D. Humphries, N. J. Sebire, M. J. Siegel et al// *Radiology.* – 2007. – Vol. 245, № 3. – P. 848–854.

52. Hussain, S. M. Liver MRI. Correlation with other imaging modalities and histopathology /S. M. Hussain. – 2007. – 354 p.

53. Hussain, S. M. Liver masses /S. M. Hussain, R. C. Semelka// *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2005. – Vol. 13, № 2. – P. 255–275.

54. Hwang, E. J. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: prediction of the histologic grade using pure diffusion coefficient and tumor size /E. J. Hwang, J. M. Lee, J. H. Yoon et al// *Invest Radiol.* – 2014. – Vol. 49, № 6. – P. 392–402.

55. Iwazawa, J. Transarterial chemoembolization with miriplatin-lipiodol emulsion for neuroendocrine metastases of the liver /J. Iwazawa, S. Onue, K. Yasumasa et al// *World J Radiol* – 2010. – Vol. 2, № 12. – P. 468–471.

56. Jang, K. M. The value of gadoteric acid-enhanced and diffusion-weighted

MRI for prediction of grading of pancreatic neuroendocrine tumors /K. M. Jang, S. H. Kim, S. J. Lee et al// *Acta Radiologica*. – 2014. – Vol. 55, № 2. – P. 140–148.

57. Kamaya, A. Hypervascular liver lesions /A. Kamaya, K. E. Maturen, G. A. Tye et al// *Semin Ultrasound CT MR*. – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 387–407.

58. Kamel, I. R. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma /I. R. Kamel, D. A. Bluemke, J. End et al// *J Vasc Interv Radiol*. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 505–512.

59. Kamel, I. R. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging /I. R. Kamel, E. Liapi, D. K. Reyes et al// *Radiology*. – 2009. – Vol. 250, № 2. – P. 466–473.

60. Kawai, A. Imaging assessment of the response of bone tumors to preoperative chemotherapy /A. Kawai, S. Sugihara et al// *Clin Orthop Relat Res*. – 1997. – № 337. – P. 216–225.

61. Kennedy, A. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors (NET): guidelines from the NET Liver Metastases Consensus Conference /A. Kennedy, L. Bester, R. Salem et al// *HPB (Oxford)*. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 29–37.

62. Khan, M. S. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms /M. S. Khan, T. V. Luong, J. Watkins et al// *Br J Cancer*. – 2013. – Vol. 108, № 9. – P. 1838–1845.

63. Kim, J. H. Staging accuracy of MR for pancreatic neuroendocrine tumor and imaging findings according to the tumor grade /J. H. Kim, H. W. Eun, Y. J. Kim et al// *Abdom Imaging*. – 2013. – Vol. 38, № 5. – P. 1106–1114.

64. Kontogianni, K., Nicholson, A., Butcher, D. CD56: a useful tool for the diagnosis of small cell lung carcinoma on biopsies with extensive crush artefact /K. Kontogianni, A. Nicholson, D. Butcher et al// *J Clin Pathol*. – 2005. – Vol. 58, № 9. – P. 978–980.

65. Kulke, M. H. Neuroendocrine tumors, version 1.2015 /M. H. Kulke, M. D.

Shah, A. B. Benson et al// J Natl Compr Canc Netw. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 78–108.

66. Lang, P. Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging /P. Lang, M. F. Wendland, M. Saeed et al// Radiology. 1998. – Vol. 206, № 1. – P. 227–235.

67. Langhans, T. Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum /T. Langhans// Virchows Arch. – 1867. – № 38. – P. 559–560.

68. Lembeck, F. 5-hydroxytryptamine in a carcinoid tumour /F. Lembeck// Nature. – 1953. – № 172. – P. 910–911.

69. Lencioni, R. Focal liver lesions. Detection, characterization, ablation /R. Lencioni, D. Cioni, C. Bartolozzi. – 2005. – 284 p.

70. Lencioni, R. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma /R. Lencioni, J. M. Llovet// Seminars in Liver Disease. – 2010. – Vol. 212, № 30. – P. 52–60.

71. Liapi, E. Functional MRI Evaluation of Tumor Response in Patients with Neuroendocrine Hepatic Metastasis Treated with Transcatheter Arterial/ E. Liapi, J. F. Geschwind, J. A. Vossel et al// AJR. Am J Roentgenol. – 2008. – Vol. 180, № 1. – P. 67–73.

72. Liu, D. M. Minimally invasive techniques in management of hepatic neuroendocrine metastatic disease /D. M. Liu, A. Kennedy, D. Turner et al// Am J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 200–215.

73. Llovet, J. M. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma /J. M. Llovet, A. M. Di Bisceglie, J. Bruix et al// J. Natl Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100, № 10. – P. 698–711.

74. Llovet, J. M. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma /J. M. Llovet, S. Ricci, V. Mazzaferro et al// N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 378–390.

75. Lloyd, R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs 4th ed. Lyon /Lloyd R., R. Osamura, G. Klöppel et al// IARC. – 2017. – 355 p.

76. Lubarsch, O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose /O. Lubarsch// Virchows

Arch. – 1888. – Vol. 111 – P. 280–317.

77. Madoff, D. C. Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases /D. C. Madoff, S. Gupta, K. Ahrar et al// J Vasc Interv Radiol. – 2006. – Vol. 17, № 8. – P. 1235–1249.

78. Maragliano, R. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature /R. Maragliano, A. Vanoli, L. Albarello et al// Am J Surg Pathol. – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 157–176.

79. Mardor, Y. Early Detection of Response to Radiation Therapy in Patients With Brain Malignancies Using Conventional and High b-Value Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging /Y. Mardor, R. Pfeffer, R. Spiegelmann et al// J Clin Oncol. – 2003. – Vol. 0, № 0. – P. 1094–1100.

80. Matulonis, U. A. Intermediate Clinical Endpoints: A Bridge Between Progression-Free Survival and Overall Survival in Ovarian Cancer Trials /U. A. Matulonis, A. M. Oza, T. W. To et al// Cancer. – 2014. – Vol. 121, № 11. – P. 1–10.

81. Moertel, C. G. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine /C. G. Moertel, W. G. Sauer, M. B. Dockerty et al// Cancer. – 1961. – № 14. – P. 901–912.

82. Moryoussef, F. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study /F. Moryoussef, D. Mestier, M. Belkebir et al// Neuroendocrinology. – 2017. – Vol. 104, № 3. – P. 264–272.

83. Muraoka, N. Apparent Diffusion Coefficient in Pancreatic Cancer: Characterization and Histopathological Correlations /N. Muraoka, H. Uematsu, H. Kimura et al// Journal of MRI. – 2008. – Vol. 27, № 6. – P. 1302–1308.

84. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program: Stat Database 17 (1973–2004)// National Cancer Institute. – 2007. – 56 p.

85. Norton, J. A. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors /J. A. Norton, R. S. Warren, M. G. Kelly et al// Surgery. – 2003. – Vol. 134, № 6. – P. 1057–1063.

86. Notthafft, A. Ueber die Entstehung der Carcinome /A. Notthafft// Dtsch Arch Klin Med. – 1895. – Vol. 54. – P. 555–587.

87. Oberg, K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches /K. Oberg// Curr Opin Oncol. – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 433–440.

88. Obmann, V. C. Liver MRI susceptibility-weighted imaging (SWI) compared to T2* mapping in the presence of steatosis and fibrosis /V. C. Obmann, C. Marx, A. Berzigotti et al// Eur J Radiol. – 2019. – Vol. 118 – P. 66–74.

89. Padhani, A. R. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging as a Cancer Biomarker: Consensus and Recommendations /A. R. Padhani, G. Liu, D. M. Koh et al// Neoplasia. – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 102–125.

90. Panzuto, F. Advanced digestive neuroendocrine tumors: Metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome /F. Panzuto, E. Merola, M. Rinzivillo et al// Pancreas. – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 212–218.

91. Pavel, M. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary /M. Pavel, E. Baudin, A. Couvelard et al// Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 95, № 2. – P. 157–176.

92. Pernow, B. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindole acetic acid and histamine in thirty-three cases of carcinoid tumor (argentaffinoma) /B. Pernow, J. Waldenstrom// Am J Med. – 1957. – Vol. 23, № 1. – P. 16–25.

93. Petrelli, F. Progression-free survival as surrogate endpoint in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of 30 randomized first-line trials /F. Petrelli, A. Coinu, K. Borgonovo et al// Hepatobiliary Pancreatic Dis Int. – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 124–131.

94. Proye, C. Natural history of liver metastasis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: place for chemoembolization /C. Proye// World J Surg. – 2001. – Vol. 25, № 6. – P. 685–688.

95. Que, F. G. Hepatic Surgery for Metastatic Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors /F. G. Que, J. M. Sarmiento, D. M. Nagorney// Adv Exp Med Biol. – 2006. –

Vol. 574. – P. 43–56.

96. Ramage, J. K. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) /J. K. Ramage, A. Ahmed, J. Ardill et al// *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 6–32.

97. Ransom, W. A case of primary carcinoma of the ileum /W. Ranson// *Lancet*. – 1890. – Vol. 2. – P. 1020–1023.

98. Rindi, G. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study /Rindi, G, Falconi, M, Klersy, C, Albarello, L, Boninsegna, L. B. et al// *J Natl Cancer Inst*. – 2012. (104). – Vol. 0, № 0. – P. 764–77.

99. Sahu, S. Imaging Biomarkers of Tumor Response in Neuroendocrine Liver Metastases Treated with Transarterial Chemoembolization: Can Enhancing Tumor Burden of the Whole Liver Help Predict Patient Survival? /S. Sahu, R. Scherthaner, R. Ardon et al// *Radiology*. – 2016.

100. Sarmiento, J. M. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival /J. M. Sarmiento, G. Heywood, J. Rubin et al// *Journal of the American College of Surgeons*. – 2003. – Vol. 197, № 1. – P. 29–37.

101. Scarpa, A. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients /A. Scarpa, W. Mantovani, P. Capelli et al// *Mod Pathol*. – 2010 – Vol. 23, № 6. – P. 824–33.

102. Schnapauff, D. Diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging for the assessment of tumor cellularity in patients with soft-tissue sarcomas /D. Schnapauff, M. Zeile, M. B. Niederhagen et al// *J Magn Reson Imaging*. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 1355–1359.

103. Sugahara, T. Usefulness of diffusionweighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas /T. Sugahara, Y. Korogi, M. Kochi et al// *J Magn Reson Imaging*. – 1999. – Vol. 9, № 1. – P. 53–60.

104. Suzuki, H. Relationship between progression-free survival and overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with anticancer agents after first-line treatment failure /H. Suzuki, T. Hirashima, N. Okamoto et al//

Asia Pac J Clin Oncol. – 2014. – Vol. 11, № 2. – P. 121–128.

105. Tang, L. H. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas /L. H. Tang, O. Basturk, J. J. Sue et al// Am J Surg Pathol. – 2016. – Vol. 40, № 9. – P. 1192– 1202.

106. Therasse, P. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment /P. Therasse, E. A. Eisenhauer, J. Verweij// European journal of cancer. – 2006. – Vol. 42, № 8. – P. 1031–1039.

107. Thoeny, H. C. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI /H. C. Thoeny, B. D. Ross// J Magn Res Imaging. – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 2–16.

108. Tomassetti, P. Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival /P. Tomassetti, D. Campana, L. Piscitelli et al// Ann Oncol. – 2005. – Vol. 16, № 11. – P. 1806–1810.

109. Travis, W. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart /W. Travis, E. Brambilla, H. Muller-Hermelink et al// IARC Press. – 2004. – P. 146–181.

110. Tsoucalas, G., Karamanou, M., Androutsos, G. The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876–1944) and his landmark work on carcinoid tumors /G. Tsoucalas, M. Karamanou, G. Androutsos et al// Ann Gastroenterology. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 98–100.

111. Ueda, Y. Prognosis of Patients with Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas According to the World Health Organization 2017 Classification /Y. Ueda, H. Toyama, T. Fukumoto et al// JOP. – 2017. – № 3. – P. 216–220.

112. Uhl, M. Osteosarcoma – Preliminary results of in vivo assessment of tumor necrosis after chemotherapy with diffusion- and perfusionweighted magnetic resonance imaging /M. Uhl, U. Saueressig, M. van Buijen et al// Invest Radiol. – 2006. – Vol. 41, № 8. – P. 618–623.

113. Vogl, T. J. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation /T. J. Vogl, N. N. Naguib, S. Zangos et al// Eur J Radiol. – 2009. – Vol. 72, № 3. – P. 517–

528.

114. Vossen, J. A. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy /J. A. Vossen, M. Buijs, I. R. Kamel et al// Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 125–132.

115. Wang, Y. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics /et al// J Magn Res Imaging. – 2011. № 5 (33). – Vol. 0, № 0. – P. 1071–1079.

116. Willams, E. D. The Classification of carcinoid tumours /E. D. Willams, M. Sandler// Lancet. – 1963. – Vol. 33, № 5. – P. 238–239.

117. World Health Organization. WHO Handbook for Reporting results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication № 48 /World Health Organization. – 1979. – 45 p.

118. Yachida, S. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors /S. Yachida, E. Vakiani, C. M. White et al// Am J Surg Pathol. – 2012. – Vol. 40, № 1. – P. 173–184.

119. Yao, J. C. One hundred years after «carcinoid»: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States /J. C. Yao, M. Hassan, A. Phan et al// J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, № 18. – P. 3063–3072.

120. Yu, J. I. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of Hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy /J. I. Yu, H. C. Park, D. H. Lim et al// Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 814–821.